

Всемирная Психиатрия

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕМИРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (ВПА)

Том 10, Номер 1



Февраль 2011

ОТ РЕДАКЦИИ

Возможно ли объяснение комплексных психических расстройств на биологическом уровне? 1
M. MAJ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Руководство ВПА по психическому здоровью иммигрантов и оказанию им психиатрической помощи 2
D. BHUGRA, S. GUPTA, K. BHUI, T. CRAIG, N. DOGRA ET AL

Расстройства адаптации: положение дел
P. CASEY, S. BAILEY

ФОРУМ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ШИЗОФРЕНИИ: ЕСТЬ ЛИ СЕРЬЕЗНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ ИНТЕРЕС ДЛЯ КЛИНИЦИСТОВ?

Есть ли у нас какие-либо весомые доказательства клинической полезности патофизиологии шизофрении? 20
S.M. LAWRIE, B. OLABI, J. HALL, A.M. MCINTOSH

Комментарии

В поисках “биологического теста” для диагностики “шизофрении”: не ищем ли мы отвлекающий маневр? 34
S. KAPUR

Диагностические признаки шизофрении: действительно ли мы знаем, что ищем? 35
S.J. WOOD, A.R. YUNG

Есть ли шизофрения, чтобы ее диагностировать? 37
M.J. OWEN

Биомаркеры в шизофрении: мы должны заново построить «Титаник» 38
M.S. KESHAVAN, R. BRADY

Объективные тесты для шизофрении: окно в будущее 39
T.D. CANNON

Клиническое манипулирование и понимание шизофрении должно быть основано на патофизиологических данных и теориях 40
W. STRIK

Отчаянный поиск биомаркеров при шизофрении. Что идет не так? 42
P. FALKAI

ОТЧЕТ-ИССЛЕДОВАНИЯ

Различия в распространенности депрессий и суицидального поведения в зависимости от уровня доходов: 10-летняя динамика последствий экономического кризиса 43
J. HONG, M. KNAPP, A. MCGUIRE

Являются ли перекрывающиеся симптомы атипичной депрессии, пограничного расстройства личности и биполярного расстройства II типа проявлением общего циклотимического диатеза? 49
G. PERUGI, M. FORNARO, H.S. AKISKAL

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ МОДУЛЬ ВПА

Соматические заболевания у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами I. Распространенность, влияние фармакотерапии и неравенство в оказании медицинской помощи 56
M. DE HERT, C.U. CORRELL, J. BOBES, M. CETKOVICH-BAKMAS, D. COHEN ET AL

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ 82

НОВОСТИ ВПА

15-й Всемирный конгресс по психиатрии (Буэнос-Айрес, сентябрь 18-22, 2011) 83
Документы ВПА 2009-2010 83

Всемирная Психиатрическая Ассоциация (ВПА)

ВПА является Ассоциацией национальных психиатрических обществ, целью которой является поднять навыки и знания, необходимые для работы в сфере психического здоровья и лечения психически больных. В составе ВПА 135 организаций из 117 разных стран, представляющих более 200.000 психиатров.

ВПА организует Всемирные Психиатрические Конгрессы раз в три года. Она организует Международные и Региональные конгрессы, а также встречи/собрания и Тематические конференции. ВПА имеет 65 научных секций, цель которых распространение информации и развитие/промоция совместных работ в специальных направлениях психиатрии. ВПА организовала несколько образовательных программ и выпуск/серии книг, этические руководства для психиатрической практики, включая Мадридскую Декларацию (1996).

Подробную информацию про ВПА можно найти в вебсайте

Исполнительный Комитет ВПА 2008-2011

Президент —	M. Maj	(Italy)
Избранный Президент —	P. Ruiz	(USA)
Генеральный Секретарь —	L. Къеу	(Turkey)
Секретарь по финансам —	T. Akiyama	(Japan)
Секретарь по собраниям —	T. Okasha	(Egypt)
Секретарь по образованию —	A. Tasman	(USA)
Секретарь по публикациям —	H. Herrman	(Australia)
Секретарь по секциям —	M. Jorge	(Brazil)

Секретариат ВПА

Psychiatric Hospital, 2 Ch. du Petit-Bel-Air, 1225
Chêne-Bourg, Geneva, Switzerland. Тел: +41223055736;
Факс: +41223055735; Эл-почта:
wpasecretariat@wpamet.org.

Всемирная Психиатрия

Всемирная Психиатрия является официальным журналом Всемирной Психиатрической Ассоциации. Издаётся трижды в год и бесплатно распространяется среди психиатров, имена и адреса которых предоставляются национальными организациями и секциями ВПА.

Приветствуются результаты исследований с ранее неопубликованными данными для журнала. Форма предполагает разделение на 4 части (Представление, Методы, Результаты, Обсуждение). Ссылки поочередно нумеруются в тексте и представляются в конце в следующем виде:

1. Bathe KJ, Wilson EL. Solution methods for eigenvalue problems in structural mechanics. Int J Num Math Engng 1973;6:213-26.
2. McRae TW. The impact of computers on accounting. London: Wiley, 1964.
3. Fraeij de Veubeke B. Displacement and equilibrium models in the finite element method. In: Zienkiewicz OC, Hollister GS (eds). Stress analysis. London: Wiley, 1965:145-97.

Все предложения следует отправить в редакцию.

Редактор - M. Maj (Italy)

Коллегиальный редактор - H. Herrman (Australia)

Редакционная коллегия - P. Ruiz (USA), L. Къеу (Turkey), T. Akiyama (Japan), T. Okasha (Egypt), A. Tasman (USA), M. Jorge (Brazil)

Консультативный Совет — H.S. Akiskal (USA), R.D. Alarcyn (USA), S. Bloch (Australia), G. Christodoulou (Greece), J.Cox (UK), H. Freeman (UK), M. Kastrup (Denmark), H. Katschnig (Austria), D. Lipsitt (USA), F. Lolas (Chile), J.J. Lipez-Ibor (Spain), J.E. Mezzich (USA), R. Montenegro (Argentina), D. Moussaoui (Morocco), P. Munk-Jorgensen (Denmark), F. Njenga (Kenya), A. Okasha (Egypt), J. Parnas (Denmark), V. Patel (India), N. Sartorius (Switzerland), B. Singh (Australia), P. Smolik (Czech Republic), R. Srinivasa Murthy (India), J. Talbott (USA), M. Tansella (Italy), S. Tyano (Israel), J. Zohar (Israel).

Офис редактора - Department of Psychiatry, University of Naples SUN, Largo Madonna delle Grazie, 80138 Naples, Italy. Тел: +390815666502; Факс: +390815666523; Эл-почта: majmario@tin.it — Wubbo Tempel (Italy)

World Psychiatry indexed in PubMed, Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Social and Behavioral Sciences, Science Citation Index, and EMBASE

Редакционный Совет Русской Версии

A. Soghoyan (Armenia) — Coordinator "Editor"

Kh. Gasparian (Armenia), M. Hotineanu (Moldova), N. Maruta (Ukraine), P. Morozov (Russia),
N. Neznanov (Russia), S. Nurmagambetova (Kazakhstan), L. Vinogradova (Russia)

Рабочая группа номера

A. Hovsepian (Armenia), N. Maruta (Ukraine), S. Nurmagambetova (Kazakhstan),
A. Pavlichenko (Russia), L. Vinogradova (Russia)

Возможно ли объяснение комплексных психических расстройств на биологическом уровне?

MARIO MAJ

President, World Psychiatric Association

Форум, представленный в этом выпуске «Всемирная психиатрия», и тот, который был представлен в предыдущем номере (1-7) преследуют цель помочь практикующим клиницистам разобраться в огромном количестве данных, накопленных в течение последних десятилетий в отношении патофизиологии двух основных психических расстройств — шизофрении и депрессии.

Очевидно, что пробел между ограниченным кругом специалистов, работающих в этой области и широкой массой клиницистов, имеющих дело с пациентами по всему миру, с течением времени неизменно увеличивается. Средний психиатр не следит за прогрессом в биологических исследованиях с тем же вниманием и доверием, что средний специалист из другой области медицины. Он или не верит этим работам, или не ждет, что исследования приведут к чему-либо, что будет применимо в его повседневной практике. Более того, он воспринимает постепенное увеличение собранных данных не как признак углубления знаний, а скорее как проявление нечеткости и замешательства.

Есть ли в толще биологических данных по шизофрении и депрессии что-то, что может в обозримом будущем найти применение в повседневной клинической практике? Вот вопрос, который был адресован этим двум Форумам, и читатель может убедиться, что мнения, высказанные участниками, очень различны. Схематически их можно распределить между двумя основными позициями.

Первой позицией является мнение, что мы находимся на ошибочном пути. Подобное может быть, если текущая характеристика фенотипов (шизофрении и депрессии) является неадекватной или из-за того, что эти состояния очень разнородны и в значительной степени перекрываются, или вследствие того, что биологический уровень, на котором в настоящее время ведутся исследования (н-р, нейронные цепи, нейротрансмиттеры и др.), очень далек от того, на котором можно получить исчерпывающее объяснение этих расстройств; или потому, что мозговые дисфункции можно рассматривать как следствие некоторой уязвимости на границе между мозгом и миром межличностных отношений, почему и выявляется так много мозговых дисфункций у пациентов с шизофренией и депрессией, но сущность этих заболеваний не может быть установлена на биологическом уровне.

Вторая позиция состоит в том, что мы находимся на правильном пути, но имеем дело с состояниями, которые очень сложны, гораздо сложнее тех, которыми занимают-

ся другие области медицины. Функции, которые нарушаются при шизофрении и депрессии, являются наиболее сложными в человеке. Большинство из них вовлечены во взаимодействие такого сложного органа, как мозг с еще более сложным миром межличностных отношений, в который все мы погружены. Неудивительно, что исследование проходит столь медленно, и что мы идем альтернативными путями.

Наши современные технологии и моделирование не могут быть достаточными, чтобы справиться со всей этой сложностью, и будущее может принести очень важные достижения в этой области. Кроме того, мы не можем ожидать, что одна модель объяснит все составные части сложной картины шизофрении или депрессии: «разложение на составные части» этих нарушений может быть очень полезным. С другой стороны, многие модели, которые предлагаются в настоящее время, не следует рассматривать как взаимоисключающие: они могут относиться к различным уровням сложности и вполне может оказаться, что согласуются друг с другом.

Время покажет, можно ли объяснить сложные психические расстройства на биологическом уровне или биологические дисфункции могут только претендовать на то, чтобы быть различными путями уязвимости тех нарушений, идентичность которых выходит на более высокий уровень. Между тем, мы надеемся, что эти форумы представят нашим читателям понятную и доступную картину текущих исследований и выдвинутых в настоящее время гипотез.

Список литературы

1. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? World Psychiatry 2010;9:155-61.
2. Drevets WC. Translating progress in depression research to the clinic: one step at a time on a very long road. World Psychiatry 2010;9:162-3.
3. Angst J. Biological research into depression: a clinician's commentary. World Psychiatry 2010;9:163-4.
4. van Praag HM. Biological psychiatry: still marching forward in a dead end. World Psychiatry 2010;9:164-5.
5. Parker G. Major running on the spot. World Psychiatry 2010;9:165-6.
6. Belmaker RH. A yes or no answer. World Psychiatry 2010;9:166-7.
7. Mann JJ. Clinical pleomorphism of major depression as a challenge to the study of its pathophysiology. World Psychiatry 2010; 9:167-8.

Руководство ВПА по психическому здоровью мигрантов и оказанию им психиатрической помощи

DINESH BHUGRA¹, SUSHAM GUPTA², KAMALDEEP BHUI³, TOM CRAIG¹, NISHA DOGRA⁴, J. DAVID INGLEBY⁵, JAMES KIRKBRIDE⁶, DRISS MOUSSAOUI⁷, JAMES NAZROO⁸, ADIL QURESHI⁹, THOMAS STOMPE¹⁰, RACHEL TRIBE¹¹

¹Institute of Psychiatry, King's College London, De Crespigny Park, London SE5 8AF, UK; ²East London NHS Foundation Trust, London, UK; ³Queen Mary School of Medicine and Dentistry, London, UK; ⁴Greenwood Institute of Child Health, University of Leicester, UK; ⁵European Research Centre on Migration and Ethnic Relations, University of Utrecht, The Netherlands; ⁶University Department of Psychiatry, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK; ⁷Ibn Rushd University Psychiatric Centre, Casablanca, Morocco; ⁸University of Manchester, UK; ⁹Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ¹⁰Psychiatric University Clinic, Vienna, Austria; ¹¹School of Psychology, University of East London, London, UK

Цель данного руководства - рассмотреть имеющиеся на сегодняшний день данные о психических проблемах мигрантов и представить рекомендации клиницистам и политикам/организаторам в сфере психического здоровья по обеспечению их надлежащими доступными службами охраны психического здоровья. Выделены три фазы процесса миграции и соответствующие их последствия для психического здоровья, а также изложены конкретные проблемы таких групп, как женщины, дети и подростки, пожилые люди, беженцы и лица, ищущие убежища, лесбиянки, геи, бисексуалы и трансгендерные лица. Обсуждаются концепции культуральной утраты, культуральной самобытности и культурального сходства. Описана эпидемиология психических расстройств у мигрантов. Предложен ряд рекомендаций для директивных органов, поставщиков услуг и врачей, направленных на улучшение психического здоровья мигрантов и охватывающих их особые потребности в фармакотерапии и психотерапии.

Ключевые слова: мигранты, психическое здоровье, культуральная утрата, культуральная самобытность, культуральное сходство, шизофрения, распространенные психические расстройства, суицид, фармакотерапия, психотерапия, службы охраны психического здоровья

(World Psychiatry 2011;10:11-18)

ВПА обязалось улучшить равенство в доступе к службам охраны психического здоровья для лиц разного возраста, пола, расы/этнической принадлежности, религии и социально-экономического статуса. Как часть этого обязательства, Ассоциация решила посвятить одно из руководств, разрабатываемых в рамках своего Плана действий на 2008-2011 годы (1,2), психическому здоровью мигрантов и службе психического здоровья для них. С этой целью была назначена целевая группа, которая разработала настоящий документ.

Психиатры работают во все более многокультуральном мире, сформированном миграцией людей различных культуральных, расовых и этнических групп. Люди мигрируют по многим причинам: политическим, социально-экономическим и образовательным. Разнообразие культур, этнической принадлежности, рас и причин миграции могут сделать понятными особенности болезней, переносимых мигранты, происхождение и окружение которых существенно отличаются от таковых врача.

Культура играет важную роль в способе проявления дистресса и болезни, культуральные различия влияют на диагностику и лечение мигрантов отчасти из-за языковых, религиозных и социальных отличий от таковых у врача, который оказывает помощь. Кроме того, заболеваемость и распространенность психических расстройств у людей разных культур варьируют в связи с взаимодействием биологических, психологических и социальных факторов. Оказание медицинской помощи обязательно находится под влиянием требований людей самых разных культур и важно, чтобы культуральные различия были оценены и поняты,

чтобы прийти к правильному диагностическому мнению и плану лечения.

МИГРАЦИЯ И ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ МИГРАНТОВ

Миграция определяется как процесс перемещения из одной страны, региона или места жительства для того, чтобы поселиться в другом. Продолжительность этого нового жительства различна, но в целях настоящего доклада основное внимание уделяется лицам, которые переселяются в другую страну либо ненадолго, либо на постоянное жительство. Мигранты могут двигаться вместе или поодиночке. Например, люди, которые мигрируют по экономическим или образовательным причинам, могут переселяться поодиночке и позднее присоединяться к своим семьям, в то время как люди, которые мигрируют по политическим причинам, могут переселяться массово, но со своими семьями или без них (3). Значительная часть людей, которые мигрируют, становятся этническим меньшинством в новой стране.

Процесс миграции был описан как происходящий, в целом, в три этапа. Первый этап — премиграция, включающая принятие решения и подготовку к переезду. Второй этап, миграция — физическое переселение людей из одного места в другое. Третий этап, постмиграция, определяется как «поглощение иммигранта в рамках социальных и культуральных рамок нового общества». На данном этапе могут быть изучены социальные и культуральные правила, новые роли (4,5). На начальном этапе миграции показате-

ли психических заболеваний и проблем со здоровьем могут быть более низкими, чем на последних этапах, из-за более молодого возраста на этом этапе и из-за проблем с аккультурацией и потенциальными расхождениями между достижением целей и фактическими приобретениями на последних этапах (6). Следует отметить, что эти этапы часто не дискретны и сливаются друг с другом.

На этапах миграции могут иметь место факторы, которые предрасполагают лиц к психическим расстройствам. Факторы премиграции включают структуру личности человека, вынужденную миграцию и преследование и др. Факторы миграции включают в себя культуральные утраты. Культуральный шок, расхождение между ожиданиями и достижениями, принятие новым народом являются возможными факторами постмиграции (7,8). Таб. 1 содержит путеводитель по оценке вышеназванных факторов у мигрантов.

Специальные группы

Некоторые группы имеют дополнительные факторы, которые должны приниматься во внимание при оценке и оказании помощи.

Женщины

Женщины могут быть первичными мигрантами или следовать за первичными мигрантами. Их опыт миграции и ответ на стресс отличаются от таковых у мужчин. Кроме того, изменения в гендерной роли после миграции и ожидания гендерной роли будут влиять на реакцию женщины на миграционный стресс и постмиграционную адаптацию. Усиление демографических изменений в сторону преобладания женщин, мигрирующих и работающих полный рабочий день, означает, что нагрузка на женщин будет расти и дальше.

Дети и подростки

Дети и подростки могут иметь различные причины для миграции, сопровождать семьи или мигрировать сами, особенно в качестве беженцев или лиц, ищущих убежище. Отрыв от одного или обоих родителей, как часть или как продолжение миграции, может создать проблемы с привязанностями и последующим развитием. Сезонные регулярные миграции родителей или периодическая миграция членов семьи и другие виды миграции создают дополнительное напряжение. Дети могут иметь трудности в адаптации как дома, так и в школе, и более старшие дети могут в конечном итоге заботиться о младших.

Пожилые люди

Причины миграции пожилых людей могут отличаться от таковых у молодых. Пожилые люди могут мигрировать на более раннем этапе своей карьеры и жизни и уже чувствовать себя спокойными в новой стране, или мигрировать в более позднем возрасте, чтобы присоединиться к своим семьям. Многочисленные риски стареющих мигран-

Таблица 1 Элементы, которые должны учитываться при сборе анамнеза у мигрантов

Премиграция
Причины (например, студент, экономические, политические)
Подготовка
Группа или один
Степень контроля над миграцией
Миграция
Как давно
Почему
Возраст по прибытии
Возможное возвращение или постоянная миграция
Статус беженца
Предыдущий опыт
Постмиграция
Стремление/достижения
Аккультурации и адаптация
Отношение к новой культуре
Отношение новой культуры
Сетевая поддержка используемая/доступная
Интервьюер
Собственные ценности, предрассудки
Знание сильных сторон собственной культуры и ее слабостей

тов связаны с расизмом, старением, полом, плохим доступом к услугам — все это может действовать в качестве барьеров для поиска помощи и здоровья (9). Деменция, депрессия и тревога среди пожилых людей могут варьировать в зависимости от статуса мигранта, но поиск помощи может также меняться (9,10).

Беженцы и искатели убежища

Согласно Женевской конвенции, беженец — это человек, который «в силу вполне обоснованных опасений стать жертвой преследований по признаку расы, вероисповедания, гражданства, принадлежности к определенной социальной группе или политических убеждений находится вне страны своей гражданской принадлежности и не может пользоваться защитой этой страны или не желает пользоваться такой защитой вследствие таких опасений». Лицо, ищущее убежище — это тот, кто оставил свою страну происхождения, подал заявку на признание в качестве беженца и ожидает решения со стороны нового правительства.

Беженцы являются, пожалуй, самой уязвимой из всех групп мигрантов в отношении психического и физического ухудшения состояния здоровья. Отсутствие препаратов, положение в новой стране, плохие жилищные условия, плохая занятость или отсутствие работы и непостоянная социальная поддержка — все это повышает уязвимость. Частота психических расстройств может быть высокой в некоторых группах беженцев: лиц с распространенными психическими расстройствами в два раза больше среди беженцев в сравнении с экономическими мигрантами (11).

Риск посттравматического стрессового расстройства и общих психических расстройств увеличивается с продолжительностью пребывания под арестом (12,13), а также связан с безработицей, отсутствием поддержки семьи и сложным процессом предоставления убежища (11). Лица, ищущие убежища, с меньшей вероятностью вовлекаются в

службы психического здоровья (14,15). Следует избегать патологизации и медикализации общих переживаний.

Лесбиянки, геи, бисексуальные и трансгендерные лица

Лесбиянки, геи, бисексуальные и трансгендерные лица (ЛГБТ), возможно, могут пожелать покинуть свою страну, она рассматривает их поведение как незаконное. В добавление к интернализованному стрессу, они могут вызывать проблемы, как для себя, так и для других. Они могут выбрать бегство, но законы в новых странах могут не позволить этого, или преобладающее общественное отношение к ЛГБТ может повлиять на ответные меры общества. Для трансгендерных лиц побуждением к миграции может быть поиск хирургического/медицинского вмешательства. Отношение семьи, эго-дистония личности и гомофобия в новом обществе будут влиять на процесс вовлечения в него.

Культуральная утрата

Потери своей социальной структуры и культуры могут привести к реакции горя (16). Миграция связана с потерей знакомых, языка (особенно разговорного и диалекта), отношений, ценностей, социальных структур и сетевой поддержки. Переживание этой потери можно рассматривать как здоровую реакцию и естественное следствие миграции; однако если симптомы вызывают выраженный дистресс или ухудшение и длятся в течение значительного периода времени, психиатрическое вмешательство может быть оправдано. Eisenbruch (17) определил культуральную утрату как переживание в результате потери социальных структур, культуральных ценностей и самоидентичности. Человек живет в прошлом, его посещают сверхъестественные силы из прошлого во время сна или пробуждения и переживание чувства вины. Образы прошлого (в том числе травматические) вторгаются в его/ее жизнь и он/она поражен тревогами, болезненными мыслями и гневом. Симптомы культуральной утраты могут быть ошибочно диагностированы из-за проблем с языком и культурой, использования западных диагностических критериев для не-западных людей.

Культуральная идентичность

Психосоциальные изменения, переживаемые иммигрантами, включают аккультурацию — добровольный или вынужденный процесс, который приводит к усвоению культуральных ценностей, обычаев, верований и языка большинства населения (18). Изменение в отношениях, семейных ценностях, статусе поколений и социальной принадлежности может происходить в культуре как большинства, так и меньшинства, так как они взаимодействуют, хотя обычно одна из культур стремится доминировать (19).

Культуральные изменения идентичности могут быть стрессовыми и привести к проблемам с самооценкой и психическим здоровьем. Контакты между иммигрантским сообществом или меньшинством с доминирующим или новым, сообществом могут привести к ассимиляции, от-

торжению, интеграции или декультурации (4). Отторжение, при котором индивид или группа меньшинства выходит из группы большинства, может привести к расовой изоляции и сегрегации в крайних случаях. Декультурация, при которой индивид или группа меньшинства переживает утрату культуральной самобытности, отчуждение и аккультурационный стресс, может привести к этноциду (4). Постмиграционные стрессы включают культуральный шок и конфликт, которые могут привести к чувству культурального замешательства или отчужденности, изоляции, депрессии (7). Новые отношения обществ, включая расизм, состоящие из стресса возможной безработицы, несоответствия между достижениями и ожиданиями, финансовых трудностей, юридических проблем, плохих жилищных условий и в целом отсутствия возможностей для продвижения в принимающем обществе, способны привести к проблемам психического здоровья у уязвимых лиц.

Аккультурация может позволить культурально потерянным индивидам получить подобие равновесия. У мигрантов, которые переживают потерю своей культуры и чувство вины за оставление родины, в процессе аккультурации может возникнуть чувство принадлежности к новой стране. Культура большинства может показаться менее опасной и более привлекательной по мере того, как человек становится лингвистически и социально более опытным в этой новой культуре. Может появиться социальная поддержка в форме дружбы, возможности трудоустройства и медицинской помощи. Интеграция и ассимиляция помогают уменьшить чувства утраты и горя, так как мигрант вникает в корпоративные аспекты культуры большинства.

При аккультурации взаимодействие между культурой мигрантов и культурой большинства в новой стране является динамическим и взаимным процессом, способным привести к изменениям в более широкой культуральной группе, повысить возможности людей доминирующей культуры лучше ценить и понимать аспекты иммигрантской культуры и признать некоторые их потребности.

Культуральное сходство

Этническая плотность, т. е. размер определенной этнической группы в пропорции к общей численности населения в указанном районе может быть фактором, влияющим на частоту психических расстройств в этнических меньшинствах. Кроме того, чувство отчуждения может возникнуть, если культуральные и социальные характеристики индивидов отличаются от таковых окружающего населения, в то время как чувство принадлежности развивается тогда, когда индивид и окружающее население имеют схожие культуральные и социальные характеристики.

Увеличение этнической плотности может улучшить социальную поддержку и адаптацию некоторых мигрировавших лиц, но в то же время увеличить дистресс у других, в частности, если существует культуральный конфликт между человеком и его/ее родной культурой (8). Это может объяснить некоторые из противоречивых результатов исследований взаимосвязи между этнической плотностью и частотой психических заболеваний в этническом меньшинстве. Например, выявлена обратная корреляция между за-

болеваемостью шизофренией в не-белых этнических меньшинствах в Лондоне и пропорцией этих меньшинств в местном населении. Высказана гипотеза, что повышенное воздействие или отсутствие защиты от стресса может повысить частоту шизофрении в небелых этнических меньшинствах (20). Однако в предыдущем исследовании не удалось подтвердить гипотезу этнической плотности в отношении повышенной заболеваемости шизофренией в иммигрантских группах (21).

Важно учитывать характер общества, из которого и в которое человек мигрировал, социальные характеристики мигрировавшего человека, выявление того, насколько хорошо человек будет адаптироваться в процессе миграции. Социоцентрические или коллективистские общества подчеркивают связанность, прочные связи между отдельными лицами, групповую солидарность, эмоциональную взаимозависимость, традиционализм и коллективную идентичность. Эгоцентрические или индивидуалистические общества подчеркивают независимость, свободные связи между людьми, эмоциональную независимость, либерализм, самодостаточность, индивидуальную инициативу и автономию. Bhugra (22) предположил, что лица, которые мигрируют из преимущественно социоцентрического или коллективистского общества в общество преимущественно эгоцентрическое или индивидуалистическое, с большей вероятностью будут иметь проблемы адаптации к новой культуре, особенно, если это люди социоцентрические в своей собственной системе убеждений. Логическое отсутствие адекватной системы социальной поддержки, несоответствие между ожиданиями и достижениями и низкая самооценка могут возникнуть в результате этого диссонанса в культуре между человеком и окружающим населением.

Увеличение этнической плотности способно помочь уменьшить дистресс человека в этой ситуации, особенно при предоставлении системы социальной поддержки. Например, человек, который мигрирует в США, преимущественно эгоцентрическое общество, из Вьетнама, преимущественно социоцентрического общества, может чувствовать себя изолированным и отчужденным, особенно если является социоцентрическим по мировоззрению. Чувства изоляции и отчуждения уменьшаются, и улучшается социальная поддержка, если другие люди из Вьетнама, с социоцентрическими взглядами, окружают этого человека в области переселения; однако социоцентрический человек может остаться на периферии общества новой страны, пока не достигается языковая и социальная беглость в доминирующей культуре.

Культуральная утрата также может быть сведена к минимуму, если иммигрант поддерживает связи с родной культурой или за счет увеличения этнической плотности, или улучшенной социальной поддержки, или поддержания религиозных верований и практики. Лица, которые мигрируют из преимущественно социоцентрической культуры в общество, преимущественно эгоцентрическое по природе, могут иметь мало проблем и относительно легко переходят к новой культуре, если они в основном эгоцентричны или индивидуалистичны в своих взглядах. В этом случае увеличение этнической плотности может быть неблагоприятным

и усугубить или вызвать культуральный конфликт и психический дистресс.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У МИГРАНТОВ

Шизофрения

Odegaard (23) впервые сообщил, что частота шизофрении среди норвежцев, которые мигрировали в США, была выше по сравнению с норвежцами в Норвегии. Пик «госпитализированной» заболеваемости отмечается через 10-12 лет после миграции и рассматривается автором как ее последствие.

Впоследствии несколько исследований показали, что у мигрантов, особенно афро-карибского происхождения, в Великобритании и в Нидерландах, частота шизофрении в 2,3-16 раз выше, чем у местного белого населения (24,25). О трехкратном риске шизофрении у мигрантов сообщается в недавнем систематическом обзоре (26).

Cochrane и Bal (27) показали, что «госпитализированная» заболеваемость пациентов с шизофренией была повышена среди ирландских, пакистанских, карибских и индийских мигрантов. Для объяснения этих отличий они выдвинули различные гипотезы (28), кратко рассматриваемые ниже.

Первая гипотеза заключалась в том, что в странах, отправляющих мигрантов, отмечается высокая частота шизофрении. Однако в четырех исследованиях, проведенных в районе арибского бассейна (29-32), сообщается об отсутствии такого увеличения. Частота шизофрении в Великобритании, как было показано, выше среди младшего (второго) поколения афро-карибов, что означает, что генетические факторы могут не играть роли, а могут быть важнее другие социальные и экологические факторы (33,34).

Согласно второй гипотезе, шизофрения предрасполагает к миграции. Человек с шизофренией чувствует беспокойство и это вносит свой вклад в возможное перемещение через границы. Тем не менее, не только имеется мало данных, для того, чтобы поддержать этот тезис, но и, если бы это было так, частота была бы высокой в каждой группе мигрантов, о чем в литературе не сообщалось.

Третья гипотеза говорит о том, что миграция создает стресс. Миграция и связанные с ней потери являются значительными жизненными событиями и могут внести свой вклад в генез шизофрении. Тем не менее, как показал Odegaard (23), пик частоты приходится на 10-12 лет после миграции. Отрыв от родителей чаще встречается у афро-карибских выходцев по сравнению с выходцами из Южной Азии, а также в сравнении с контрольной группой населения (35). Можно предположить, что непрочные паттерны привязанностей могут способствовать раздельному чувству «Я», тем самым затрагивая культурную самобытность.

Четвертая гипотеза заключалась в ошибочной диагностике шизофрении у мигрантов из-за недостаточной осведомленности об их «культуре и нормах» (36,37). Bhugra и др. (38) показали, что в выборке выходцев из Тринидада

бред преследования был редким, а визуальные галлюцинации более частыми, чем в лондонской группе. Stompe и др. (39) также отметили культуральные различия в симптомах.

Этническая плотность, как было показано, является важным фактором в понимании повышенного уровня шизофрении в некоторых группах мигрантов (20,40). Bhugra (22) предположил, что культуральное сходство, когда люди с аналогичными культуральными ценностями живут тесно друг с другом, может быть более важным в этом отношении. Срочно необходима дальнейшая работа для определения культурального соответствия и этнической плотности эпидемиологическим данным.

Parker и Kleiner (41) предположили, что несоответствие между достижением и ожиданиями, возможно, способствовало высокой частоте психозов в обследованной ими выборке. Это было воспроизведено в Лондоне, особенно для расхождения между устремлениями и достижениями в жилье (42,43), которые могут повлиять на самооценку человека. Необходимо исследовать дальше, почему недостаточность самооценки должна приводить к шизофрении, а не к депрессии. Притеснения на расовой почве не являются редкостью и могут в дальнейшем способствовать низкому самоуважению (44). Veling и др. (45) выявили соответствие дискриминации и частоты психозов у мигрантов.

Распространенные психические расстройства

Имеется ряд популяционных исследований в Великобритании по изучению частоты распространенных психических расстройств у мигрантов. Выводы не были полностью последовательными, что неудивительно. Сразу после миграции лица могут быть оптимистичными и полными надежд и, следовательно, обнаруживают низкий уровень депрессии и тревоги, которые могут измениться, если они начинают обосновываться, чувствовать себя разочарованными новой культурой и, возможно, своей собственной культурой, и начинают размышлять над потерями, с которыми они столкнулись, что приводит к депрессии. Некоторые исследования показывают, что частота распространенных психических расстройств у мигрантов выше, чем среди членов новой культуры, а другие показывают либо отсутствие какой-либо разницы, либо более низкую частоту (46-48).

Исследование EMPIRIC в Великобритании показало, что пакистанские женщины в 1,37 раза более вероятно и бангладешские женщины в 0,65 раза менее вероятно имеют распространенные психические расстройства (48). Из того же набора данных Weich и др. (47) отметили, что у пожилых женщин индийского и пакистанского происхождения (в возрасте 55-74) имели более высокая частота распространенных психических расстройств. Это может отражать период сразу после миграции и служит для дальнейшего изучения. Одной из возможностей является то, что мигранты чувствуют себя в ловушке и у них развивается чувство поражения, способное привести к депрессии. Gilbert и Allan (49) связывали «ловушку» с приобретенной беспомощностью. Nazroo (46) сообщил, что у мигрировавших в возрасте до 11 лет или родившихся в Великобритании существует большая вероятность (в 2,5

раз для Карибского бассейна и индийской группы и в 1,5 раза - в выборках из Бангладеш и Пакистана) получения диагноза тревожного расстройства. Свободно владеющие английским языком, имели особенно большую вероятность получить диагноз тревожного расстройства.

Посттравматическое стрессовое расстройство

Политические беженцы или пережившие войны или стихийные бедствия, реагируют на травму по-разному (50). Jenkins (51) отметил, что сальвадорские женщины-беженцы в Северной Америке объясняли свои страдания как «nervios» — культурная категория, включающая дисфорию, боли и субъективные приступы чувства сильного жара, которые культурально создают нормальный ответ на аномальные стрессоры. Аналогичные переживания были описаны у тибетских (52) и кхмерских беженцев (53).

Суициды и суицидальные попытки

Частота суицидальных попыток и завершенных суицидов, как было показано, повышена в женских диаспорах из Южной Азии по всему миру (54), причем среди молодых женщин в возрасте 18-25 лет, но не среди подростков (55,56). Это увеличение к возрасту около 18 лет показывает, что, когда женщины начинают индивидуализировать и искать свой путь в мире, может сыграть роль элемент культуры, конфликтующий с их родителями или членами семьи. При сравнении культуральной идентичности между подростками и их родителями было установлено, что подростки, которые приняли лекарственную передозировку, придерживались менее традиционных взглядов по сравнению с их родителями. McKenzie и др. (57) отметили, что среди пожилых азиатских женщин уровень самоубийств выше, чем ожидалось.

Уровень самоубийств среди британских, новозеландских и ирландских мигрантов в Австралии выше по сравнению с уровнем самоубийств в странах их происхождения (58). Низкая частота среди юноевропейцев объяснялась как результат премиграционной проверки здоровья. Morell и др. (59) также сообщили из Австралии, что уровень самоубийств среди североамериканцев был выше, в то время как у ближневосточных женщин уровень был очень низким. Социальноэкономический статус для мужчин (60), культуральные переходы и напряженность для женщин (61), качество жизни и эмоциональное функционирование (62) являются некоторыми из факторов, влияющих на частоту самоубийств.

ОХРАНА ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ МИГРАНТОВ

В таб. 2 приведен ряд рекомендаций для политиков/организаторов, поставщиков услуг и врачей, направленных на улучшение психического здоровья мигрантов. Некоторые более конкретные вопросы выделены в следующих разделах.

Физическое здоровье

Физическое здоровье мигрантов необходимо изучать в каждой оценке причин. Психические расстройства могут быть скрыты основными инфекционными заболеваниями, которые могут повлиять на их проявления. Соматическое состояние может зависеть от психических расстройств. Лица из традиционных стран могут не верить в дуализм мозг-тело и указывать соматические симптомы, которые могут стать необъяснимыми с медицинской точки зрения, ведущие к ненужным, часто навязчивым, обследованиям, усугубляя при этом стресс. Врач должен осуществлять полный медицинский осмотр и необходимые исследования, как указано, четко объясняя, для чего это делается.

Фармакологическое лечение

Из-за различной фармакокинетики и фармакодинамики психотропных препаратов довольно многие этнические группы имеют повышенную уязвимость к побочным эффектам. При фиксированном режиме дозы галоперидола азиаты испытывают существенно более выраженные экстрапирамидные побочные эффекты, чем белые (63). Выходцам из Латинской Америки, как сообщается, достаточно половины дозы трициклических антидепрессантов для достижения терапевтического эффекта, они более чувствительны к побочным эффектам (64). Афроамериканцы, считается, что имеют более высокий риск развития литиевой токсичности, потому что система натрий-литиевого противотранспорта — генетически детерминированного механизма, который обменивает внутриклеточный литий на внеклеточный натрий, является менее эффективной (65). Таким образом, клиницисты должны обратить внимание на различия у мигрантов и быть уверенными в том, что пациенты начали лечение с низких доз, а затем постепенно увеличивать их.

Разные культуры имеют разное отношение и ожидание от лечения. Люди могут рассматривать травяные лекарства как более естественные и приемлемые. Эти этнические группы с сильными традициями в отношении растительных лекарственных средств могут придерживаться убеждений, несовместимых с передовой практикой психофармакологии. Пациенты могут участвовать в домашнем приготовлении трав, дозы являются фиксированными, ожидается быстрое облегчение, побочные эффекты минимальны, и переход на новый режим является прямым (66). Если лекарство не соответствует этим идеалам, его прием прекращается и соответствующая модель болезни пренебрегается.

Культуральные отношения также влияют на интерпретацию побочных эффектов, которые могут вписаться в объяснительные модели, которых придерживается пациент. Например, профиль побочных эффектов лития считается универсальным, но некоторые эффекты выражают культурально важный смысл (67). Китайские пациенты, длительно принимающие литий, спокойны в отношении полидипсии и полиурии, поскольку эти явления совместимы с восприятием, что избыточное выведение токсинов из организма — это хорошо, но при этом не приветствуют ус-

Таблица 2 Рекомендации по улучшению психического здоровья мигрантов

Политики

- Должна быть разработана четкая стратегия с учетом прав человека для мигрантов, беженцев и лиц, ищущих убежища.
- Должны быть предоставлены адекватные ресурсы в соответствии с потребностями.
- Должны быть доступны достаточные ресурсы для обучения, в том числе подготовки культуральной компетенции.
- Должны быть вовлечены разные сферы правительства (например, здравоохранения, образования, правосудия, внутренних и иностранных дел).
- Изменения в критериях приема должны быть обсуждены с заинтересованными сторонами, а не навязываться своевольно.
- Должно осуществляться публичное образование и сообщения общественного психического здоровья для беженцев, лиц, ищущих убежища, и мигрантов.

Поставщики услуг

- Должны быть доступны отдельные или объединенные услуги, но важно, чтобы не было никаких барьеров для поиска помощи.
- Услуги должны учитывать культуральные особенности и быть географически доступными и эмоционально приемлемыми.
- Должна быть предоставлена подготовка по культуральной компетентности и должны быть рассмотрены обязательные меры для достижения этой цели.
- Должны использоваться другие модели, такие, как культуральный посредник или культуральные связи, если указаны.
- Для оценки и мониторинга патологии должны проводиться регулярные исследования эпидемиологических факторов, наряду с качественными подходами.
- Должны проводиться регулярные проверки доступности лечения, приемлемости и применения.

Клиницисты

- Врачи должны иметь доступ к ресурсам, информирующим их о конкретных культуральных вопросах.
- Подготовка по культуральной осведомленности и компетентности должна быть обязательной и поразумевать регулярное обновление.
- Врачи должны обеспечить культурально подходящими услугами, связанными с языком и других потребностями мигрантов, беженцев и лиц, ищущих убежища. Дети, пожилые люди и других специальные группы должны добиться удовлетворения своих потребностей.
- Врачи могут пожелать обсудить и разработать конкретные услуги, либо основанные на состоянии (например, травмы) или на гендерной основе.
- Везде, где возможно, проблемы психического здоровья мигрантов, беженцев и лиц, ищущих убежища, должны быть частью учебной программы и подготовки врачей.
- Культуральная подготовка должна стать делом каждого и быть частью подготовки других работников здравоохранения, в том числе профессионалов первичной медико-санитарной помощи.

талость, так как она может означать потерю жизненной энергии (67).

Приверженность в значительной степени зависит от качества отношений между врачом и пациентом. Взгляд на врача как на эксперта в совместном лечении хронических заболеваний, предпочтительный на сегодня со стороны профессиональных организаций и групп пациентов на Западе, может не соответствовать «хорошему» врачу в других культурах, где предпочитают более директивный/авторитарный стиль. Когда культуральные группы пациента и врача находятся в конфликте, это может играть роль в консультативной комнате, приводя к культуральному переносу и контрпереносу, влияющим на приверженность лечению (68). Действительно, сниженный комплаенс к психи-

атрическому лечению, выявленный у афроамериканцев, является результатом действия этого фактора (69).

Культуральная практика питания также оказывает непосредственное воздействие на фармакокинетику препарата. СУР3А4 ингибируется соком грейпфрута, а СУР1А2 — кофеином, последний индуцируется крестоцветными овощами (капуста, брокколи и брюссельская капуста) и курением. Индукция СУР1А2 полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ), обнаруженными в сигаретном дыме, приводит к падению плазменного уровня антидепрессантов и антипсихотических препаратов (70). На курение влияют религиозные ценности, следовательно, частота его значительно отличается в различных этнических группах. Мясо, приготовленное на гриле (сухом жару), также производит ПАУ, поэтому индукция СУР1А2 будет происходить в местах, где это распространено, таких, как Турция и многие азиатские страны.

Использование дополнительных лекарственных средств, зачастую не объявленных врачу либо потому, что его рассматривают как незначительное, либо считают, что врачи не поймут, может привести к фармакологическим взаимодействиям. Зверобой и лакрица (обычно используемые в традиционной китайской медицине) увеличивают плазменный уровень активных метаболитов трициклов и могут вызвать серьезные побочные эффекты (71). Другие традиционные лекарства могут содержать большое количество тяжелых металлов — таких, как золото, серебро, олово, медь, барий, свинец, ртуть, цинк, сурьма и железо, что делает их токсичными. Связанные предварительно изменения в диете и потреблении жидкости будут влиять на абсорбцию и действие лекарств. Религиозные ритуалы, такие, как полный или частичный пост, таким же образом могут изменить эффективность и переносимость предписанных лекарств.

Врачи должны изучить отношение к лекарствам, ожидание их действия, религиозные убеждения, диету и применение табачных изделий и алкоголя. Всегда стоит начинать с низких доз, постепенно увеличивая, мониторировать побочные эффекты и постоянно информировать пациентов и их опекунов, насколько это возможно.

Психотерапия

Мигранты сталкиваются с особыми проблемами при поиске помощи в службах психотерапии, не в последнюю очередь имеет значение их убежденность в то, что такие услуги не могут применяться к ним или быть полезными для них.

Точное представление о культуральном окружении человека является необходимым условием для реализации полезных терапевтических отношений. Для эффективности психологического лечения, особенно интерпретативной психотерапии, для пациента должна быть приемлема философская основа подхода. Терапевт должен видоизменять терапевтическую технику в зависимости от системы убеждений пациентов (и их семей или опекунов, которые могут иметь существенное влияние на пациента), а не наоборот. Возможно, наиболее полезный подход может быть приспособ-

лен к терапии с наиболее соответствующими компонентами западной психотерапии и собственных систем убеждений пациента для осуществления наиболее полезных терапевтических встреч.

Мигранты могут принести с собой в клинику свой опыт расизма, травмы, войны, экономических трудностей или принудительного переселения. Это должно быть серьезно выслушано и принято. Rathod и др. (72) ссылаются на работу, сделанную с афрокарибскими пациентами, которым необходимо было позволить обсудить проблемы рабства, расизма и дискриминации, заданные в ходе когнитивно-поведенческой терапии, для того чтобы произошел прогресс в терапии.

Безусловно, степень аккультурации пациента вносит разницу в принятие им терапии. Возможно, что особенно пожилые азиатские пациенты могут видеть в профессионалах авторитетных лиц и ожидать директивных терапевтических встреч, в которых им больше указывают, чем сотрудничают с ними. Дидактический стиль на ранних стадиях может помочь привлечь пациента. Терапевт должен быть в курсе когнитивных стилей в рамках первичной культуры пациентов. Понятия стыда могут быть сильнее в некоторых культурах по сравнению с понятиями вины, таким образом, «подгонка» терапии имеет большое значение.

Можно утверждать, что в социоцентрических культурах следует использовать групповую психотерапию, но это также может поднимать вопросы конфиденциальности и культуральных ценностей, усиливая стигму. Различные уровни языковой компетенции и аккультурации усугубляют трудности. Этнически разнородная группа может привести к некоторому разделению по этническим и расовым группировкам с расовыми стереотипами, играющими роль. Члены могут чувствовать, что они «представляют» свою культуру, что может привести к дополнительным стрессам. Будет ли мультикультуральная группа более терапевтической по сравнению с однородной монокультурной группой, зависит от ее контекста и цели.

Опыт показывает, что несмотря на эти потенциальные трудности, что групповая психотерапия может быть эффективной в оказании помощи мигрантам с психическими расстройствами. Jenkins (51) утверждает, что «межрасовая и/или межэтническая групповая терапия может быть эффективной, если члены, представляющие меньшинства, смогут убедиться в том, что терапевт чувствителен к их социально-культуральной и личной ситуации». Таким образом, в группах с этнически разнородным составом ответственность за обеспечение того, что трудности не будут препятствовать успеху групповой терапии, лежит на терапевте.

Как и другие пациенты, мигранты, обращающиеся к психотерапии, в первый раз могут держать в уме мысленный образ своего терапевта и свои ожидания от него. Этот образ будет культурально сформованным, влияющим на ожидания и взаимопонимание. Пациенты с традиционным окружением восточной культуры могут воспринимать роль терапевта аналогично роли гуру или «духовного учителя», который предсказывает и объясняет в директивной манере. Сходным образом в традиционной африканской культуре — особенно в некоторых частях

Нигерии, Bhugra и Tantom (73) утверждают, что «преобладает вера, что самые мощные целители знают, что проблема человека является прежде, чем человек говорит что-нибудь. Рассказывание истории, согласно этой точке зрения, есть симптом терапевтической слабости».

Опыт терапевта в целом и в работе с этническими меньшинствами, в частности, будет влиять на терапевтическое участие. Психотерапевт, в силу своего служебного положения, может идентифицировать себя с новой культурой в большей степени, чем его пациенты, способствуя тем самым их отчуждению.

В семейной терапии межрасовые или межкультуральные пары столкнутся с конкретными вопросами своей принадлежности, особенно связанными с принятием их семьями или родственниками, которые могут привести к дополнительному стрессу. В некоторых случаях это может быть использовано как преимущество в том, что они вместе, несмотря на оппозицию семьи, что является показателем устойчивости отношений. Ожидания гендерной роли в новой культуре могут измениться и вызвать стресс. Очевидно, что терапевты должны изучить испытывает ли пара дистресс из-за культуральных различий между двумя партнерами или любых других факторов.

Беженцы и лица, ищущие убежища, могут видеть в психотерапевте властную фигуру, которая, по их мнению, может позволить им пребывание в стране и помочь получить социальную поддержку и другие немедицинские результаты. Следовательно, терапевт должен сделать цель терапевтической встречи ясной, а также установить реалистичные ожидания относительно достижений и результатов. Терапия может быть прекращена с небольшим предупреждением о том, что ходатайство о предоставлении убежища пациента не удовлетворено, и он/она депортируются. На начальных стадиях терапевт может просто выслушать, позволив пациенту выразить свои чувства. Некоторые из таких пациентов после опыта сексуального или физического насилия могут быть очень насторожены в отношении авторитарных фигур. Терапевт и пациент должны четко договориться о приоритетах и ожидаемых результатах терапии в начале их встречи, чтобы не осталось недоразумений. Вполне возможно вовлекать пациентов, которые имеют разные убеждения и объясняющие модели до тех пор, пока эти взгляды не смягчатся.

ВЫВОДЫ

Сама по себе миграция может быть стрессовым опытом. Тем не менее, не все мигранты будут испытывать или отвечать на стресс таким же образом. Индивидуальные реакции будут зависеть от ряда личностных, социальных и культуральных факторов. Некоторые из этих факторов могут быть уменьшены сетевой социальной поддержкой и культурным сходством. Существуют значительные доказательства того, что у некоторых группы мигрантов риск развития психических расстройств выше. Врачи, организаторы и поставщики услуг должны знать о конкретных потребностях, которые могут быть у мигрантов, и то, как эти потребности удовлетворяются. Мигранты могут и должны внести позитивный вклад в новые культуры и крайне важ-

но, чтобы их психическое здоровье было определено культурально подходящим образом и соответственно предоставлялись услуги.

Благодарность

Мы благодарны нашим рецензентам проф. А. Cheng (Тайвань), М. Beiser (Канада) и Н. Minas (Австралия) за их очень полезные и конструктивные замечания. Выражаем также благодарность проф. Mario Maj за приглашение и постоянную поддержку проекта, комментарии и помощь в окончательной доработке доклада.

Список литературы

1. Maj M. The WPA Action Plan 2008-2011. *World Psychiatry* 2008;7: 129-30.
2. Maj M. The WPA Action Plan is in progress. *World Psychiatry* 2009; 8:65-6.
3. Bhugra D. Migration and mental health. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109:243-58.
4. Berry JW. Acculturation as varieties of adaptation. In: Padilla AM (ed). *Acculturation*. Boulder: Westview, 1980:9-26.
5. Berry JW. Acculturation and identity. In: Bhugra D, Bhui KS (eds). *Textbook of cultural psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007:169-78.
6. Bhugra D. Acculturation, cultural identity and mental health. In: Bhugra D, Cochrane R (eds). *Psychiatry in multicultural Britain*. London: Gaskell, 2001:112-36.
7. Bhugra D, Wojcik W, Gupta S. Cultural bereavement, culture shock and culture conflict: adjustments and reactions. In: Bhugra D, Gupta S (eds). *Migration and mental health*. Cambridge: Cambridge University Press (in press).
8. Bhugra D, Becker M. Migration, cultural bereavement and cultural identity. *World Psychiatry* 2005;4:18-24.
9. Boneham M. Ageing and ethnicity in Britain: the case of elderly Sikh women in a Midlands town. *New Community* 1989;15:447-59.
10. Livingston G, Leavey G, Kitchen G et al. Mental health of migrant elders — the Islington study. *Br J Psychiatry* 2001;179:361-6.
11. Lindert J, Ehrenstein S, Priebe S et al. Depression and anxiety in labor migrants and refugees — a systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med* 2009;69:246-57.
12. Laban CH, Gernaat HB, Komproe IH et al. Impact of a long asylum procedure on the prevalence of psychiatric disorders in Iraqi asylum seekers in The Netherlands. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:843-51.
13. Hallas P, Hansen A, Staehr M et al. Length of stay in asylum centres and mental health in asylum seekers: a retrospective study from Denmark. *BMC Public Health* 2007;7:288.
14. McCrone P, Bhui KS, Craig T et al. Mental health needs, service use and costs among Somali refugees in the UK. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:351-7.
15. Laban CH, Gernaat HB, Komproe IH et al. Prevalence and predictors of health service use among Iraqi asylum seekers in The Netherlands. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007;42:837-44.
16. Eisenbruch M. The cultural bereavement interview: a new clinical and research approach with refugees. *Psychiatr Clin North Am* 1990;13:673-735.
17. Eisenbruch M. From post-traumatic stress disorder to cultural bereavement: diagnosis of Southeast Asian refugees. *Soc Sci Med* 1991;33:673-80.
18. Redfield R, Linton R, Heskovits M. Memorandum on the study of acculturation. *Am Anthropol* 1936;38:148-52.
19. Linton R. *The cultural background of personality*. New York: Appleton Century Croft, 1945.
20. Boydell J, van Os J, McKenzie K et al. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with

- environment. *BMJ* 2001;323:1336.
21. Krupinski J. Psychological maladaptations in ethnic concentrations in Victoria. In: Pilowsky I (ed). *Cultures in collision*. Adelaide: National Association for Mental Health, 1975:49-58.
22. Bhugra D. Cultural identities and cultural congruency: a new model for evaluating mental distress in immigrants. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:84-93.
23. Ødegaard O. Emigration and insanity. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1932;4(Suppl.):1-206.
24. Kirkbride J, Jones P. Epidemiological aspects of migration and mental illness. In: Bhugra D, Gupta S (eds). *Migration and mental health*. Cambridge: Cambridge University Press (in press).
25. Fung WLA, Bhugra D, Jones P. Ethnicity and mental health: the example of schizophrenia and related psychoses in migrant populations in the Western world. *Psychiatry* 2009;8:335-41.
26. Cantor-Grae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12-24.
27. Cochrane R, Bal SS. Mental hospital admission rates of migrants to England — a comparison of 1971 and 1981. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1989;24:2-12.
28. Cochrane R, Bal SS. Migration and schizophrenia: an examination of five hypotheses. *Soc Psychiatry* 1987;22:1981-91.
29. Hickling F, Rodgers-Johnson P. The incidence of first contact schizophrenia in Jamaica. *Br J Psychiatry* 1995;167:193-6.
30. Bhugra D, Hilwig M, Hossein B et al. First-contact incidence rates of schizophrenia in Trinidad and one-year follow-up. *Br J Psychiatry* 1996;169:587-92.
31. Mahy G, Mallett R, Leff J et al. First-contact incidence rate of schizophrenia in Barbados. *Br J Psychiatry* 1999;175:28-33.
32. Hanoeman M, Selten J-P, Kalm R. Incidence of schizophrenia in Surinam. *Schizophr Res* 2002;54:219-21.
33. Hutchinson G, Takei N, Fahy T et al. Morbid risk of schizophrenia in first degree relatives of Whites and African Caribbean patients with psychosis. *Br J Psychiatry* 1996;169:776-80.
34. Hutchinson G, Takei N, Bhugra D et al. Increased rates of psychosis among African Caribbeans in Britain is not due to an excess of pregnancy and birth complications. *Br J Psychiatry* 1997;171:145-7.
35. Mallett R, Leff J, Bhugra D et al. Social environment, ethnicity and schizophrenia: a case control study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002;37:329-35.
36. Littlewood R, Lipsedge M. Some social and phenomenological characteristics of psychotic immigrants. *Psychol Med* 1981;11:289-92.
37. Littlewood R, Lipsedge M. Acute psychotic reactions in Caribbeanborn patients. *Psychol Med* 1981;11:303-18.
38. Bhugra D, Hilwig M, Mallett R et al. Factors in the onset of schizophrenia: a comparison between London and Trinidad samples. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:135-41.
39. Stompe T, Friedmann A, Ortwein G et al. Comparison of delusions among schizophrenics in Austria and Pakistan. *Psychopathology* 1999;32:225-34.
40. Faris R, Denham W. *Mental disorders in urban areas*. New York: Hafner, 1960.
41. Parker S, Kleiner R. *Mental illness in the urban Negro community*. New York: Free Press, 1966.
42. Mallett R, Leff J, Bhugra D et al. Ethnicity, goal striving and schizophrenia: a case-control study of three ethnic groups in the United Kingdom. *Int J Soc Psychiatry* 2003;50:331-4.
43. Reininghaus U, Morgan C, Dazzan P et al. Unemployment, social isolation, achievement-expectation mismatch and psychosis: findings from the JSOP Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43:743-51.
44. Bhugra D, Ayonrinde O. Racism, racial life events and mental ill health. *Advances in Psychiatric Treatment* 2001;7:343-9.
45. Veling W, Selten JP, Veen N et al. Incidence of schizophrenia among ethnic minorities in the Netherlands: a four-year first-contact study. *Schizophr Res* 2006;86:189-93.
46. Nazroo J. *Ethnicity and mental health*. London: PSI, 1997.
47. Weich S, Nazroo J, Sproston K et al. Common mental disorders and ethnicity in England: the EMPIRIC study. *Psychol Med* 2004;34:1543-51.
48. Sproston K, Nazroo J (eds). *Ethnic minority psychiatric illness rates in the community*. London: The Stationery Office, 2002.
49. Gilbert P, Allan S. The role of defeat and entrapment (arrested flight) in depression. *Psychol Med* 1998;28:585-95.
50. Lipsedge M. Commentary. *Advances in Psychiatric Treatment* 2001;7:222-3.
51. Jenkins J H. A state construction of affect: political ethos and mental health among Salvadoran refugees. *Cult Med Psychiatry* 1991;15:139-65.
52. Holtz TH. Refugee trauma versus torture trauma: a retrospective controlled cohort study of Tibetan refugees. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:24-34.
53. Jurh WM, Kim KC. Correlates of Korean immigrants' mental health. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:703-11.
54. Bhugra D. *Culture and self-harm: attempted suicide in South Asians in London*. Maudsley Monographs 46. London: Psychology Press, 2004.
55. Bhugra D, Desai M, Baldwin DS. Attempted suicide in West London, I. Rates across ethnic communities. *Psychol Med* 1999;29:1125-30.
56. Bhugra D, Thompson N, Singh J et al. Deliberate self-harm in adolescents in West London: socio-cultural factors. *Eur J Psychiatry* 2004;18:91-8.
57. McKenzie K, Bhui K, Nanchahal K et al. Suicide rates in people of South Asian origin in England and Wales: 1993-2003. *Br J Psychiatry* 2008;193:406-9.
58. Whitlock FA. Migration and suicide. *Med J Australia* 1971;2:840-8.
59. Morrell S, Taylor R, Slaytor E et al. Urban and rural suicide differentials in migrants and the Australian-born New South Wales, Australia 1985-1994. *Soc Sci Med* 1999;49:81-91.
60. Taylor R, Morrell S, Slaytor E et al. Suicide in urban New South Wales, Australia 1984-1994: socio-economic and migrant interactions. *Soc Sci Med* 1999;47:1677-86.
61. Wassenaar DR, van der Veen MBW, Pillay AL. Women in cultural transition: suicidal behaviour in South African Indian Women. *Suicide Life Threat Behav* 1998;28:82-93.
62. Dusevic N, Baume P, Malak A-E. *Cross-cultural suicide prevention*. Australia: Transcultural Mental Health Centre, 2002.
63. Lin KM, Poland RE, Nuccio I et al. A longitudinal assessment of haloperidol doses and serum concentrations in Asian and Caucasian schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1989;146:1307-11.
64. Marcos LR, Cancro RC. Pharmacotherapy of Hispanic depressed patients: clinical observations. *Am J Psychother* 1982;36:505-13.
65. Strickland T, Lin K, Fu P et al. Comparison of lithium ratio between African-American and Caucasian bipolar patients. *Biol Psychiatry* 1995;37:325-30.
66. Westermeyer J. *Somatotherapies*. In: Gold JH (ed). *Psychiatric care of migrants: a clinical guide*. Washington: American Psychiatric Press, 1989:139-68.
67. Lee S. Side effects of chronic lithium therapy in Hong Kong Chinese: an ethnopsychiatric perspective. *Cult Med Psychiatry* 1993;17:301-20.
68. Comas-Fhaz L, Jacobsen FM. Ethnocultural transference and counter-transference in the therapeutic dyad. *Am J Orthopsychiatry* 1991;61:392-402.
69. Herbeck DM, West JC, Ruditis I et al. Variations in use of second-generation antipsychotic medication by race among adult psychiatric patients. *Psychiatr Serv* 2004;55:677-84.
70. Arranz MJ, Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? *Schizophr Bull* 2008;34:1130-44.
71. Ng CH, Lin K-M, Singh BS et al (eds). *Ethno-psychopharmacology: advances in current practice*. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
72. Rathod S, Kingdon D, Phiri P et al. Developing culturally sensitive cognitive-behaviour therapy for psychosis for ethnic minority patients by exploration and incorporation of service users' and health professionals' views and opinions. Report to US Department of Health Delivering Race Equality Project Group, 2009.
73. Bhugra D, Tantam D. *Psychotherapy, culture and ethnicity*. In: Tantam D (ed). *Clinical topics in psychotherapy*. London: Gaskell, 1998:241-55.

Расстройства адаптации: положение дел

PATRICIA CASEY¹, SUSAN BAILEY²

¹Department of Psychiatry, Mater Misericordiae University Hospital, Eccles St., Dublin 7, Ireland

²University of Central Lancashire, Preston, UK

Расстройства адаптации являются распространенными, но недостаточно исследованными психическими расстройствами. Существующие классификации не в состоянии обеспечить их конкретными диагностическими критериями и переводят к субсиндромальному статусу. Они также не в состоянии обеспечить указаниями для отличия их от нормальных адаптационных реакций на стресс или от признанных психических расстройств, таких, как депрессивный эпизод или посттравматическое стрессовое расстройство. Эти пробелы приводят к риску патологизации нормальных эмоциональных реакций на стрессовые ситуации, с одной стороны, и гипердиагностики депрессивного расстройства с последующим ненужным назначением антидепрессантов — с другой. Немногие из структурированных интервью, используемых в эпидемиологических исследованиях, включают расстройства адаптации. Они, как правило, рассматриваются как легкие, несмотря на их известность в качестве диагноза у тех, кто погибает от самоубийства, и их плохой прогноз при диагностике у подростков. Имеется очень мало интервенционных исследований.

Ключевые слова: расстройства адаптации, подпороговый диагноз, самоубийство, нормальные адаптивные реакции на стресс, депрессивное расстройство, классификация

(*World Psychiatry* 2011;10:11-18)

Диагностическая категория расстройств адаптации была введена в DSM-III-R (1). До этого они назывались преходящими (транзиторными) ситуационными нарушениями. Описания расстройств адаптации в DSM-IV (2) и МКБ-10 (3) во многом схожи. Основными признаками являются следующие: а) симптомы возникают в ответ на стрессовое событие, б) появление симптомов происходит в течение 3 месяцев (DSM-IV) или 1 месяца (МКБ-10) после воздействия стресса, в) симптомы должны быть клинически значимыми в том, что причиняют страдания и сверх того, что можно было бы ожидать от воздействия стресса, и/или имеется значительное ухудшение в социальном или профессиональном функционировании (последнее является обязательным в МКБ-10), г) симптомы не являются следствием другого расстройства по оси I (или утраты в DSM-IV); е) симптомы проходят в течение 6 месяцев, как только стрессор или его последствия исчезнут. Расстройства адаптации разделены на подгруппы на основе доминирующих симптомов тревоги, депрессии или поведения.

С момента своего появления категория расстройства адаптации была предметом критики по трем направлениям. Первое состояло в том, что оно представляет собой попытку медиализации проблем жизни и не соответствует критериям традиционных расстройств, таких, которые имеют конкретный профиль симптомов (4). Второе представляло собой «диагноз мусорной корзины», который был назначен для тех, кто не отвечает критериям других расстройств (5). Третье касалось его диагностической нестабильности (6), и его основная польза заключалась в «оправдании» возмещения расходов, основанных на диагнозе, существующего в системе здравоохранения США. Несмотря на это, категория была сохранена в дальнейших классификациях, в значительной мере из-за своей клинической полезности.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАССТРОЙСТВА АДАПТАЦИИ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Расстройства адаптации продолжают диагностировать во многих медицинских учреждениях. Консультативно-взаимодействующая психиатрия является контекстом, в котором диагноз, скорее всего, будет установлен. Около 12% от направлений также диагностированы в университетских больницах в США (7), цифра, которая напоминает то, что есть и в европейских больницах (8). Тем не менее, частота, с которой расстройства адаптации в настоящее время диагностируют, кажется, идет на убыль, параллельно с увеличением диагностики большой депрессии (9), возможно, из-за доступности психотропных препаратов, особенно селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRIs), которые более безопасны для тех, кто болен соматически, чем для более пожилых. Таким образом, изменения в распространенности расстройств адаптации могут отражать изменения в «культуре назначений», стимулируя изменения в «культуре диагностики» (10).

Расстройства адаптации, как сообщается, встречаются почти в три раза чаще, как и депрессия (13,7 против 5,1%) у стационарных пациентов с острыми соматическими заболеваниями (11) и диагностируется у до одной трети онкологических больных с рецидивом (12). В акушерско-гинекологическом консультативном взаимодействии (13) расстройства адаптации преобладали над другими психическими расстройствами. Среди тех, кто оценивался в отделении неотложной помощи после самоповреждений, диагноз расстройства адаптации был установлен у 31,8% опрошенных, в то время как диагноз депрессии — в 19,5% случаев (14).

Ни в одном из основных эпидемиологических исследований, проведенных в сообществе, таких, как Epidemiological Catchment Area Study (15), National Comorbidity Survey Replication (16) или National

Psychiatric Morbidity Surveys (17) расстройство адаптации не включено в исследованные состояния. Исключением является исследование Outcome of Depression International Network (ODIN) (18), которое выявило распространенность только в 1% для расстройства адаптации в пяти европейских странах. Возможная причина этого в том, что легкая депрессия была включена в категорию депрессивного эпизода, раздувая эту категорию за счет расстройства адаптации. Напротив, исследование пожилых людей из общей популяции (19) выявило распространенность расстройства адаптации в 2,3%, что аналогично распространенности большой депрессии.

Расстройства адаптации, как сообщается, очень распространены в первичной помощи, но соответствующие эпидемиологические исследования в этих условиях редки и частота расстройства колеблется в диапазоне от 1 до 18% (20,21) среди тех, кого консультировали в связи с проблемами психического здоровья.

Что касается психиатрических учреждений, то исследование постановки диагнозов в поликлиниках (22) с клинической оценкой и использованием Структурированного клинического Интервью для DSM-IV (the Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID, 23) показало, что расстройство адаптации было наиболее частым клиническим диагнозом, поставленным у 36% пациентов, в то время как при использовании SCID диагноз был поставлен в 11% случаев. Среди психиатрических стационарных пациентов у 9% последовательно поступивших в острое отделение государственного сектора было диагностировано расстройство адаптации (24).

Количественная оценка преобладания расстройств адаптации в детской и подростковой популяциях затруднительна в связи с изменениями диагностических критериев с течением времени (25). В младших возрастных группах в отличие от взрослых расстройство адаптации влечет за собой значительную заболеваемость и неблагоприятный исход, часто развиваясь в основные психические заболевания (25,26). Исследование общей популяции в Пуэрто-Рико (27) выявило частоту в 4,2% среди 14-16-летних, в то время как общая психиатрическая болезненность составила 17,8%. Аналогичная частота была выявлена у детей в возрасте 8-9 лет в Финляндии (28). Среди амбулаторных пациентов были зарегистрированы цифры 5.9-7% (29,30). В детской психиатрии у более, чем трети пациентов с начальным диабетом был диагностирован таким же образом (31), что делает его наиболее распространенным психическим расстройством, следующим за этим хорошо описанным стрессором.

ПРОБЛЕМЫ С НЫНЕШНЕЙ КЛАССИФИКАЦИЕЙ РАССТРОЙСТВА АДАПТАЦИИ

Существующая диагностика расстройства адаптации предполагает, что есть стрессор, который действует как спусковой крючок, и что состояние является самоограничивающимся. Поэтому расстройство адаптации ближе к определению дискретного расстройства, как было предложено Kendell (32), чем большинство других расстройств в

психиатрии, так как его этиология и течение инкапсулируются внутри диагноза, в то время как многие другие психические расстройства являются кросс-секционными (поперечными) и основываются только на симптомах. Тем не менее, текущие классификации создают иерархическую модель, которая предполагает эквивалентность в том, как объясняются расстройства адаптации и другие диагнозы.

Как классифицировано в настоящее время, расстройство адаптации является подпороговым диагнозом, то есть, превзойденный однажды порог симптома для другого диагноза является соответствующим. Существует неотъемлемое убеждение, что подпороговое состояние является менее серьезным, чем полномасштабное расстройство, такое как большая депрессия, диагностика которого чаще всего вытесняет расстройство адаптации. Доказательств этого нет, однако есть эмпирические данные (33), что, при оценке тяжести симптомов или социального функционирования, нет никакой разницы между таковыми при расстройстве настроения и расстройстве адаптации.

Кроме того, до 25% подростков с диагнозом расстройства адаптации вовлекаются в суицидальное поведение (34), в то время как у взрослых с этим расстройством эта цифра составляет 60% (35). Расстройство адаптации диагностируется у одной трети молодых людей, которые кончают жизнь самоубийством (36), в то время как в развивающихся странах у умерших вследствие самоубийства это самый распространенный диагноз (37). Эти данные показывают, что, будучи далеко нелегким состоянием, расстройство адаптации оказывает значительное влияние на поведение.

С другой стороны, нынешние классификации не в состоянии различать адаптивные и неадаптивные реакции на стресс. DSM-IV пытается решить эту проблему, заявив, что диагноз расстройства адаптации осуществляется только при клинически значимом дистрессе (38). Есть два компонента для этого: дистресс должен быть сверх того, что обычно предполагается, и/или есть нарушения в социальном или профессиональном функционировании. В связи с первым из них один из самых проницательных критиков DSM-IV, J.Wakefield (39) указывает, что это позволит верхней трети в нормальном распределении реактивности настроения быть классифицированными как нарушенные и что при этом не учитываются контекстуальные факторы, которые могут стать причиной избыточности дистресса. Например, потеря работы для одного человека может быть управляемой, в то время как для других она может ввергнуть семью в нищету в результате дистресса, что может быть неподходящим в данных обстоятельствах.

Также необходимо учитывать культуральные различия в выражении эмоций. В психиатрии взаимодействия, где диагностика расстройства адаптации наиболее часта, знания о «нормальном» совладании с болезнью в этой конкретной культуре имеют большое значение, и диагностический процесс будет руководствоваться степенью, в которой симптомы превышают это. Некоторые могут возразить, что факт посещения врача указывает на ненормальный дистресс, но тенденция к консультации также определяется дополнительными факторами, в том числе культуральным и личностным отношением к симптомам. Таким образом,

простой факт консультации не должен быть принят сам по себе в качестве доверительного показателя чрезмерного дистресса. Также не следует направлять в службы психиатрической помощи, так как это тоже регулируется факторами, которые не всегда связаны с тяжестью симптомов (например, желание «сделать что-то» под давлением пациента в условиях продолжающегося дистресса).

Поскольку расстройство адаптации является диагнозом, поставленным в контексте стрессора, существует опасность того, что любой дистресс, следующий за таким событием, может быть оценен как расстройство (40). Клиническая оценка, следовательно, играет большую роль в установлении диагноза расстройства адаптации в существующем вакууме критериев, и в будущих классификациях следует учитывать вес культуры, контекста и личных обстоятельств в дифференциации нормального дистресса от патологического.

Второй критерий, связанный с ухудшением функционирования, является, возможно, более надежным показателем расстройства, так как приводит к поиску лечения. Например, нетрудоспособность является потенциально важным показателем нарушения. Однако возможны ситуации, когда функционирование снижается при наличии непатологических реакций. Например, при особенно травматичных обстоятельствах, таких, как потеря ребенка, период нарушенного функционирования может быть больше, чем предполагается у лиц с непатологическими реакциями.

Оценка функционирования у детей предъявляет особые требования к консультанту, так как это требует учета стадии развития, степени зависимости и самостоятельности в ключевых отношениях. Уже существующие нарушения и уязвимости, такие, как неспособность к обучению и отклонения в развитии, должны также рассматриваться при оценке.

МКБ-10, в отличие от DSM-IV, требует наличия как чрезмерных симптомов, так и функциональных нарушений для диагностики расстройства адаптации, таким образом, сужая применение этой категории.

Из-за иерархической природы МКБ-10 и DSM-IV расстройство адаптации не может быть диагностировано в том случае, если критерии соответствуют другому состоянию. Наиболее часто превосходит расстройства адаптации большая депрессия/депрессивный эпизод. Это видно из исследований, которые сравнивают клинический подход с исследовательским. Например, в исследовании лиц с самоповреждениями клинический диагноз расстройства адаптации был установлен в 31,8%, диагноз большой депрессии – в 19,5% случаев, но с использованием SCID пропорция изменилась до 7,8% и 36,4% соответственно (14).

Тем не менее, есть отправная точка между двумя состояниями, когда рассматриваются другие переменные. Суицидальное поведение происходит раньше в ходе расстройства адаптации по сравнению с большой депрессией (41) и интервал от суицидальной информации до завершения суицида короче (42). Социально-демографический профиль и переменные риска детства различны в этих двух группах (41). Среди подростков, умирающих в результате самоубийства, существует гораздо меньше доказательств наличия предшествующих эмоциональных или поведенческих

проблем (42). Кроме того, частота повторных поступлений значительно ниже у лиц с расстройством адаптации, чем у лиц с большой депрессией, генерализованной тревогой или дистимией (43), госпитализации также короче (6). Это подчеркивает необходимость более четкого определения объема расстройств адаптации в будущих классификациях.

Следующей, но меньшей областью потенциального перекрытия является посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). Слияние не в такой степени связано с симптомами этих заболеваний, как с самими стрессорами. Имеется расширение стрессоров, которые, как считается, вызывают ПТС: от тех, которые являются потенциально опасными для жизни, как это первоначально описано, до событий, которые менее травматичны, таких, как финансовые проблемы или просмотр тревожащих образов по телевидению — явление, называемое «критерий ползучести» (44). В клинической практике диагноз ПТСР часто делается рефлексивно (45), поскольку такие события определены, хотя расстройство адаптации может быть более подходящим диагнозом.

В целом, как ясно видно из данных, расстройство адаптации является достаточно тяжелым и отличающимся от других расстройств, особенно большой депрессии, чтобы обосновать повышение от его субсиндромального статуса до уровня полномасштабного независимого психического расстройства. Уже предложены критерии для пересмотра DSM-IV (46).

СТРУКТУРИРОВАННЫЕ ИНТЕРВЬЮ, СКРИНИНГОВЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ И РАССТРОЙСТВО АДАПТАЦИИ

Шкала клинического интервью (Clinical Interview Schedule, CIS, 47) и Комплексное международное диагностическое интервью (Composite International Diagnostic Interview, CIDI, 48) вообще не включают расстройство адаптации. Шкалы клинической оценки в нейропсихиатрии (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry, SCAN, 49) включают расстройство адаптации, однако лишь в конце интервью, в разделе 13, который касается «выводов и атрибуций». Это происходит после того, как критерии для всех других нарушений тесчерпаны, и нет никаких конкретных вопросов в связи с расстройством адаптации для оказания помощи интервьюеру, полагаясь вместо этого на клиническую оценку.

SCID (23) также содержит раздел, посвященный расстройству адаптации, но инструкции для интервьюеров указывают на то, что этот диагноз не устанавливается, если критерии соответствуют любому другому психическому расстройству, de-facto смешая его к субсиндромальному статусу. В свете очень низкого порога для диагностики депрессии, даже в исследованиях с использованием SCID и претендующих на включение расстройства адаптации, большая депрессия часто будет заменять расстройство адаптации, независимо от контекста, в котором возникли симптомы.

Мини Международное нейропсихиатрическое интервью (Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI, 50) также включает раздел по расстройству адаптации, но,

как и в SCID, расстройство не диагностируется, если установлен любой другой диагноз.

Таким образом, в то время как структурированные интервью значительно способствуют эпидемиологическим исследованиям в психиатрии, не может быть исключена возможность того, что они слишком жесткие для использования неспециалистами-интервьюерами. Это относится особенно к диагностике такого расстройства, как расстройство адаптации, которое зависит в большой степени от клинической оценки, контекста и предполагаемого продолжительного течения, а не исключительно от симптомов. Как результат проблем текущего поколения структурированных диагностических инструментов, были сделаны попытки определения подходящих инструментов скрининга для расстройств адаптации.

Поскольку есть симптом, пересекающийся с большой депрессией, существует возможность того, что инструменты для скрининга депрессии могут выявить людей с расстройством адаптации. Ряд шкал был использован для этой цели, в том числе Шкала депрессии Цунга (51), подходящая для скрининга сочетанных расстройств адаптации и большой депрессии (52), но по сравнению с SCID имеющая недостаточную чувствительность и специфичность (53). Исследование здоровья медицинских работников с «реактивной депрессией» – старомодным диагнозом, который наиболее полно включает в себя расстройство адаптации, не выявило почти никакой связи со Шкалой депрессии Цунга (54).

Усилия по разработке инструмента скрининга с использованием измерения копинга также не увенчались успехом (55). Госпитальная Шкала тревоги и депрессии (HADS, 56) была использована в целях скрининга у онкологических больных, но она не различала большую депрессию и расстройство адаптации (57). Аналогичные проблемы возникли, когда были проверены I-Question Interview и Impact Thermometer (58) на их способность выявлять расстройства адаптации.

Перечень депрессивных симптомов (Inventory of Depressive Symptomatology, 59) может играть определенную роль в различении расстройства адаптации от большой депрессии, он был использован в одном из исследований, которое сообщило, что расстройство, не индуцированное окружением, имело больше меланхолических симптомов и различное качество изменений настроения по сравнению с расстройством, вызванным окружающими факторами (59). Явно требуется дальнейшее изучение этих фактов.

ПОСТАНОВКА ДИАГНОЗА РАССТРОЙСТВА АДАПТАЦИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Стрессор

Расстройство адаптации не может быть диагностировано в отсутствие стрессора. Событие должно быть внешним и происходит по времени близко к моменту появления симптомов. Большой период времени между инициирующим событием и началом симптомов делает диагноз расстройства адаптации менее вероятным. По этой причине требуется определенный период между событием и наступ-

лением симптомов – 3 месяца в DSM-IV и 1 месяц в МКБ-10. Следует соблюдать осторожность, когда этот промежуток сравнительно долгий, по двум причинам: во-первых, те, кто находятся в депрессии, часто придают значение конкретным событиям, которые сами по себе были нейтральными на то время, в «усилиях по приданию значения», во-вторых, смещение воспоминаний чревато ненадежностью даты события. Верхний предел в 3 месяца может оказаться чрезмерно долгим и будет трудно установить эмпирические данные, на которых это основано.

Что касается типа события, немного может помочь врачу отличить расстройство адаптации от большой депрессии. Хотя 100% людей с диагнозом расстройства адаптации имели недавние события в жизни, 83% лиц с большой депрессией также сообщают о таких событиях, в большей степени связанных с супружескими проблемами и в меньшей — с профессиональными или семейными стрессорами в группе расстройства адаптации (60). Такие различия, статистически значимые, вряд ли могут быть клинически значимыми у отдельных пациентов, так как они не исключены в качестве страдающих либо большой депрессией, либо расстройством адаптации. И события могут быть ранжированы по тяжести от тех, которые обычно рассматриваются как легкие, такие, как ссора с бойфрендом, до тех, которые являются более тяжелыми. Это будет опосредовано через личностные уязвимости.

Уязвимости

В преамбуле к разделу расстройств адаптации МКБ-10 заявляет, что «индивидуальные уязвимости и риск играют большую роль, чем при других расстройствах», таких, как посттравматическое стрессовое расстройство или острые стрессовые реакции. Однако неясно, на каких доказательствах это основано. В отличие от этого DSM-IV молчит на этот счет. Возможность того, что диатез-стрессовая модель работает, достойна рассмотрения, и личность, возможно, является самым очевидным предрасполагающим фактором. Было несколько исследований, непосредственно сравнивающих расстройство адаптации с другими расстройствами для того, чтобы окончательно утвердиться в роли личности, и осторожность целесообразна в при настоящей положении знаний. Соответствующие исследования можно разделить на две большие группы: те, которые напрямую изучали расстройства адаптации, и те, которые изучали диагнозы, схожие с ним.

Распространенность расстройств личности среди лиц с расстройством адаптации по сравнению с лицами с другими депрессивными расстройствами, кажется, не отличается (20), хотя исследований немного. Среди личностных показателей нейротизм предстает как фактор, предрасполагающий к расстройствам адаптации в выборке военнослужащих (61). Также был рассмотрен стиль привязанностей, и материнская гиперопека, как было установлено, является фактором риска для последующего расстройства адаптации (62,63), в то время как отцовское злоупотребление было связано с тяжестью расстройства (63).

Исследования с использованием терминологии, заключающей в себе диагноз расстройства адаптации, такие, как

«реактивная», «неэндогенная» или «ситуационная» депрессия, также представляют интерес, хотя с оговоркой, что эти состояния не могут быть идентичны расстройствам адаптации из-за различий в определениях в более ранних классификациях. Одно из таких исследований (64) установило, крепкую связь между преморбидным нейротизмом и неэндогенным симптоматическим паттерном и доказательством «орально зависимой» личности. Выводы в отношении нейротизма и неэндогенного паттерна симптомов были воспроизведены другими исследователями (65) при изучении пациентов и их родственников (66).

Симптомы

Отсутствие четких симптоматологических критериев расстройств адаптации в DSM-IV или МКБ-10 показывает, что клинической оценке придается больший вес, чем при большинстве других состояний. Симптомы пониженного настроения, печали, беспокойства, тревоги, бессонницы, плохой концентрации, начинающиеся после недавнего стрессового события, вероятно, являются показателями диагноза расстройства адаптации, хотя следует иметь в виду, что депрессия также может быть представлена сходным образом. Нарушение настроения зачастую является наиболее заметным, когда человек когнитивно вовлечен в событие, например, когда говорит об этом, а в другое время настроение нормальное и реактивное. Выведение человека из стрессовой ситуации связано с общим улучшением симптомов. Если расстройство адаптации развивается в ответ на серьезное заболевание, изменения настроения, связанные с изменениями в самой болезни.

Более типичные «меланхолические» симптомы, например, суточные колебания, ранние утренние пробуждения, утрата реактивности настроения, менее вероятны для диагноза расстройства адаптации. Наличие семейной истории депрессии также может предполагать депрессивный эпизод.

В связи с низким порогом симптома для диагностики большой депрессии легче поставить диагноз этого заболевания, а не расстройства адаптации. Хотя руководства по депрессии Национального института клинического совершенства (NICE) рекомендуют период «бдительного ожидания» (67) с тем, чтобы допустить возможность спонтанного излечения, под давлением пациента и его семьи или по собственному желанию врача «что-то делать» может быть диагностирована большая депрессия (или генерализованная тревога) и предписаны антидепрессанты.

Трудности также возникают, когда стрессор и, следовательно, симптомы являются стойкими и вероятность спонтанного излечения невелика. Антидепрессанты могут быть назначены из прагматических соображений, так как нет другого способа установить, слабеют ли симптомы спонтанно или они теперь не зависят от начального триггера и представляют большую депрессию. Отсутствие ответа на антидепрессанты должно повысить возможность того, что это расстройство адаптации, поэтому предлагаются психологические виды терапии, а не затяжные попытки лечения несколькими препаратами.

Дальнейшее рассмотрение того, что является одним стрессором (например, диагноз серьезного соматического заболевания), может быть связано с текущими симптомами, так как различные аспекты диагноза влияют на пациента (например, инициирование болезненного лечения, неудачи лечения и т.д.). Неспособность выявить, что чередующиеся стрессоры продлевают симптомы, может привести к ошибочному диагнозу большой депрессии. Роль последствий начального стрессора в продлении симптомов признается в определении расстройств адаптации в DSM-IV.

На основании преобладающих симптомов принято несколько подтипов расстройств адаптации в DSM-IV и МКБ-10 (Табл. 1).

Подтипы в двух классификациях во многом схожи, но, помимо расстройства адаптации с депрессивным настроением, им уделяется мало внимания. Депрессивный подтип является наиболее распространенным у взрослых, а подтипы с доминирующим нарушением поведения или поведения и эмоций чаще диагностируются у детей и подростков.

Дифференциальная диагностика

Различие между расстройством адаптации и нормальной реакцией на стресс основано на тяжести симптомов и их продолжительности, воздействии на функционирование с учетом характера стрессора, личностный и межличностный контексты, в которых они произошли, культуральных норм в отношении таких реакций.

ПТСР и острое стрессовое расстройство требуют наличия стресса такой величины, которая будет травматична почти для всех людей, и симптомокомплексы также являются конкретными, хотя оба эти условия недавно оспаривались (40). Кроме того, не все люди, подверженные таким травматическим событиям, реагируют развитием ПТСР, и следует рассмотреть возможность возникновения

Таблица 1 Подтипы расстройства адаптации в DSM-IV и МКБ-10

DSM-IV	МКБ-10
С депрессивным настроением (309.0)	С краткой депрессивной реакцией (F43.20)
С тревогой (309.24)	С пролонгированной депрессивной реакцией (F43.21)
С депрессией и тревогой (309.28)	Со смешанной тревожной и депрессивной реакцией (F43.22)
С нарушением поведения (309.3)	С преобладанием нарушений других эмоций (F43.23)
С нарушением эмоций и поведения (309.4)	С преобладанием нарушений поведения (F43.24)
Неуточненное (309.9)	Со смешанным нарушением эмоций и поведения (F43.25)
	С другими определенными преобладающими симптомами (F43.26)

других расстройств. Для тех, кто не отвечает диагностическим критериям ПТСР, но имеют существенные симптомы и/или функциональные нарушения, расстройство адаптации следует рассматривать как возможную альтернативу.

То, что может показаться расстройством адаптации из-за подпорогового уровня симптомов или отсутствия функциональных нарушений, может оказаться расстройством по оси I в развитии, которое только возникает как узнаваемый синдром после периода выживания. Следовательно, пересмотр признаков диагноза расстройства адаптации может быть необходимым время от времени, особенно если существующие симптомы сохраняются, несмотря на завершение действия стрессора.

Коморбидности

Лишь в немногих исследованиях изучались расстройства, коморбидные расстройствам адаптации. Исследования были затруднены тем фактом, что критерии для этого расстройства исключают коморбидность по оси I. Тем не менее, последние исследования (19) почти у половины пациентов обнаружили коморбидные с депрессией или ПТСР расстройства. Удивительно, но осложненное горе и расстройства адаптации оказались в значительной степени некоморбидны.

Связь между злоупотреблением ПАВ и расстройствами адаптации также заслуживает упоминания, так как может объяснить кажущуюся нестабильность диагноза расстройства адаптации. Во-первых, ПАВ могут быть неправильно использованы для облегчения таких симптомов, как тревога и депрессия, которые занимают видное место в расстройствах адаптации. ПАВ, такие, как алкоголь, сами по себе являются депрессогенными и могут приводить к изменениям настроения, ведущим к неправильной диагностике. Это может объяснить, почему в одном из исследований (6) у нескольких пациентов с диагнозом расстройства адаптации при поступлении, диагнозы при выписке были пересмотрены в пользу первичного диагноза немедицинского применения ПАВ.

ЛЕЧЕНИЕ РАССТРОЙСТВА АДАПТАЦИИ

Доказательная база для лечения расстройств адаптации ограничена из-за малого количества исследований. Еще одной проблемой является то, что эти расстройства являются частично ослабляющимися состояниями, так что исследования вмешательств могут не выявить каких-либо преимуществ из-за спонтанного улучшения.

В общем, краткая терапия рассматривается как наиболее соответствующая с тем исключением, что, при продолжении действия стрессоров, могут быть необходимы длительные поддерживающие меры. Однако с поправкой для детей и подростков с диагнозом расстройства адаптации, так как имеются доказательства (26), что у большинства подростков в конечном итоге развиваются большие психические расстройства.

Практические меры могут быть полезны в том, чтобы помочь человеку в преодолении стрессовой ситуации. Че-

ловек, которого запугивают на работе, может решить активизировать внутреннюю систему возмещения или заручиться поддержкой профсоюза. Человек, страдающий от оскорбительного отношения, может обратиться за поддержкой. Уязвимый человек, берущий на себя слишком много работы, может извлечь пользу из простых директивных советов. Использование сил членов семьи, вовлечение поддерживающих учреждений, таких как социальные службы, или поощрение участия в группе поддержки или самопомощи могут облегчить дистресс.

Психологическое лечение, предоставляемые индивидуально или в группе, охватывает целый ряд методов, включая поддерживающий, психообразовательный, когнитивный и психодинамический подходы. Техники релаксации могут уменьшить симптомы тревоги. Содействие вербализации страхов и эмоций и изучение смысла того, что означает стрессор для человека, могут также улучшить симптомы. У лиц, преднамеренно причиняющих себе вред, помощь в поиске альтернативных ответов, которые не связаны с самоповреждением, может оказаться полезной, и на сегодняшний день диалектическая поведенческая терапия (ДПТ) имеет лучшую доказательную базу (68). Терапия, усиливающая «Эго», оказалась полезной в переходные периоды у пожилых пациентов (69). «Зеркальная терапия», включающая психотелесный, когнитивный и нейролингвистический компоненты, была эффективной у больных с расстройством адаптации, вторичным по отношению к инфаркту миокарда (70). Когнитивная терапия была полезной при ведении пациентов с расстройством адаптации, связанным со стрессом на работе (71) и у призывников с тем же нарушением (72). В исследовании неизлечимых онкологических пациентов (73) было выявлено аналогичное улучшение у лиц с расстройством адаптации и другими психиатрическими диагнозами.

Некоторые из этих психологических вмешательств были испытаны при конкретных соматических заболеваниях, таких, как рак, заболевания сердца или ВИЧ. Хотя было продемонстрировано улучшение в совладании, неясно, были ли расстройства адаптации у этих пациентов; некоторые из них были открытыми экспериментальными исследованиями (например, 74), в других (например, 75), выживание и качество жизни, а не симптомы, были исходными показателями.

Основные фармакологические методы лечения расстройства адаптации состоят из симптоматического лечения бессонницы, тревоги и панических атак. Использование бензодиазепинов для их ослабления является обычным (76). Хотя некоторыми специалистами рекомендуются антидепрессанты (77), особенно при отсутствии эффекта от психотерапии, мало веских доказательств в поддержку их использования. Тем не менее, антидепрессанты с седативными свойствами, направленными на нарушения сна и тревогу, могут играть роль, когда бензодиазепины противопоказаны (78), например, лицам с зависимостью от психоактивных веществ в анамнезе.

Есть несколько исследований, специально направленных на фармакологическое лечение расстройств адаптации и в основном проведенных на лицах с тревожным подтипом (79-85). Исследование (79), сравнивающее бен-

зодиазепиновые производные с небензодиазепиновыми, установило, что анксиолитическое действие всех их было похожим, хотя больше ответа наблюдалось на небензодиазепины. В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях рассматривались травяные препараты, в том числе экстракты кава-кава (80) и валерианы плюс другие экстракты (81), и показано их положительное влияние на симптомы. Исследование показало, что тиапантин, алпразолам и миансерин были одинаково эффективны (82), в то время как экспериментальное исследование онкологических больных с тревожным и депрессивным настроением выявило большую эффективность тразодона, чем бензодиазепинов (83). В одном исследовании в условиях первичной помощи (84) изучены реакции пациентов с большой депрессией и расстройством адаптации на антидепрессанты путем использования сообщений об изменениях функциональной нетрудоспособности на основе записей истории болезни. В целом, группа расстройств адаптации в два раза чаще реагировала на антидепрессанты. Тем не менее, так как это было ретроспективное исследование записей историй болезни, значимость выводов сомнительна. В одном исследовании сравнивались фармакологические и психологические вмешательства у лиц с расстройствами адаптации, рандомизированных на группы поддерживающей психотерапии, антидепрессантов, бензодиазепинов или плацебо, и было выявлено значительное улучшение у всех (85). В целом эти исследования оказали небольшую поддержку преимуществу антидепрессантов и, возможно, любому специфическому лечению в терапии расстройств адаптации, однако однозначно, что требуется дальнейшие исследования.

ВЫВОДЫ

Расстройства адаптации являются частыми психическими расстройствами, особенно в психиатрии консультации-взаимосвязи. Их распространенность, по-видимому, выше у детей и подростков, у которых они связаны со значительной болезненностью и плохими исходами, чем у взрослых. Суицидальное поведение является частым и у подростков, и у взрослых с этими расстройствами, расстройство адаптации диагностируется у одной трети молодых людей, которые кончают жизнь самоубийством.

Существуют серьезные проблемы с диагностическими критериями расстройств адаптации как в МКБ-10, так и в DSM-IV, что наиболее заметно по их статусу субсиндромальных состояний. Вследствие этого они были предметом малого числа исследований. Кроме того, существующие классификации не в состоянии обеспечить указаниями по отделению этих расстройств от нормальных адаптивных реакций на стресс и поощряют диагностику большой депрессии у людей с самоограничивающимися реакциями на стрессоры.

Лечение расстройств адаптации недостаточно изучено, хотя краткие психологические интервенции, вероятно, будут предпочтительным вариантом.

Список литературы

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed., revised. Washington: American Psychiatric Association, 1987.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
3. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
4. Fabrega H, Mezzich J. Adjustment disorder and psychiatric practice: cultural and historical aspects. *Psychiatry* 1987;50:31-49.
5. Fard F, Hudgens RW, Welner A. Undiagnosed psychiatric illness in adolescents: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 1979;35:279-81.
6. Greenberg WM, Rosenfeld D, Ortega E. Adjustment disorder as an admission diagnosis. *Am J Psychiatry* 1995;152:459-61.
7. Strain JJ, Smith GC, Hammer JS. Adjustment disorder: a multisite study of its utilisation and interventions in the consultation-liaison psychiatry setting. *Gen Hosp Psychiatry* 1998;20:139-49.
8. Huyse F, Herzog T, Lobo A et al. Consultation-liaison psychiatric service delivery: results from a European study. *Gen Hosp Psychiatry* 2001;23:124-32.
9. Diefenbacher A, Strain JJ. Consultation-liaison psychiatry: stability and change over a 10-year period. *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24: 249-56.
10. Strain J, Diefenbacher A. The adjustments disorders: the conundrums of the diagnoses. *Compr Psychiatry* 2008;49:121-30.
11. Silverstone PH. Prevalence of psychiatric disorders in medical inpatients. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:43-51.
12. Okamura H, Watanabe T, Narabayashi M et al. Psychological distress following first recurrence of disease in patients with breast cancer: prevalence and risk factors. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 61:131-7.
13. Rigatelli M, Galeazzi GM, Palmieri G. Consultation-liaison psychiatry in obstetrics and gynaecology. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2002;23:165-72.
14. Taggart C, O'Grady J, Stevenson M et al. Accuracy of diagnosis and routine psychiatric assessment in patients presenting to an accident and emergency department. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;8:330-5.
15. Myers JK, Weissman MM, Dischler GL et al. Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities 1980 to 1982. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:959-67.
16. Kessler RC, Chiu WT, Demler O et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:617-27.
17. Jenkins R, Lewis G, Bebbington P et al. The National Psychiatric Morbidity surveys of Great Britain — initial findings from the household survey. *Psychol Med* 1997;27:775-89.
18. Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry* 2001;179:308-16.
19. Maercker A, Forstmeier S,ENZLER A et al. Adjustment disorder, post-traumatic stress disorder, and depressive disorders in old age: findings from a community survey. *Compr Psychiatry* 2008;49:113-20.
20. Casey PR, Dillon S, Tyrer P. The diagnostic status of patients with conspicuous psychiatric morbidity in primary care. *Psychol Med* 1984;14:673-81.
21. Blacker CVR, Clare AW. The prevalence and treatment of depression in general practice. *Psychopharmacology* 1988;95:14-7.
22. Shear KM, Greeno C, Kang J et al. Diagnosis of non-psychotic patients in community clinics. *Am J Psychiatry* 2000;157:581-7.
23. First MB, Spitzer RL, Williams JW et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID I). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1995.
24. Koran LM, Sheline Y, Imai K et al. Medical disorders among patients admitted to a public sector psychiatric in-patient unit. *Psychiatr Serv*

- 2003;53:1623-5.
25. Hill P. Adjustment disorder. In: Rutter M, Taylor EA (eds). *Child and adolescent psychiatry*. Oxford: Blackwell, 2002:510-9.
26. Andreasen NC, Hoenck PR. The predictive value of adjustment disorders: a follow-up study. *Am J Psychiatry* 1982;139:584-90.
27. Bird HR, Gould MS, Yager T et al. Risk factors for maladjustment in Puerto Rican children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:847-50.
28. Almqvist F, Kumpulainen K, Ikaheimo K et al. Psychiatric disturbances among pre-pubertal children in southern Finland. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33:310-18.
29. Doran RJ, Petti TA. Clinical and demographic characteristics of child and adolescent partial hospital patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:66-9.
30. Steinhausen HC, Erdin A. A comparison of ICD-9 and ICD-10 diagnoses of child and adolescent psychiatric disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1991;32:909-20.
31. Kovacs M, Ho V, Pollack MH. Criterion and predictive validity of diagnosis of adjustment disorder: a predictive study of children with new onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 1995;152:552-8.
32. Kendell RE. *The role of diagnosis in psychiatry*. Oxford: Blackwell, 1972.
33. Casey P, Maracy M, Kelly BD et al. Can adjustment disorder and depressive episode be distinguished? Results from ODIN. *J Affect Disord* 2006;92:291-7.
34. Pelkonen M., Marttunen M, Henriksson M et al. Suicidality in adjustment disorder, clinical characteristics of adolescent outpatients. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005;14:174-80.
35. Kryzhananovskaya L, Canterbury R. Suicidal behaviour in patients with adjustment disorders. *Crisis* 2001;22:125-31.
36. Lonnqvist JK, Henriksson MM, Isometsa ET et al. Mental disorders and suicide prevention. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995;49:S111-6.
37. Manoranjitham SD, Rajkumar AP, Thangadurai P et al. Risk factors for suicide in rural south India. *Br J Psychiatry* 2010;196:26-30.
38. Maj M. Are we able to differentiate between true mental disorders and homeostatic reactions to adverse life events? *Psychother Psychosom* 2007;76:257-9.
39. Wakefield J. Diagnosing DSM-IV. Part 1: DSM-IV and the concept of disorder. *Behav Res Ther* 1997;35:633-49.
40. Rosen GM, Spitzer RL, McHugh PR. Problems with the post traumatic stress disorder diagnosis and its future in DSM-V. *Br J Psychiatry* 2008;192:3-4.
41. Polyakova I, Knobler HY, Ambrumova A et al. Characteristics of suicide attempts in major depression versus adjustment disorder. *J Affect Disord* 1998;47:159-67.
42. Runeson BS, Beskow J, Waern M. The suicidal process in suicides among young people. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:35-42.
43. Jones R, Yates WR, Zhou MH. Readmission rates for adjustment disorders: comparison with other mood disorders. *J Affect Disord* 2001;71:199-203.
44. Rosen GM. Traumatic events, criterion creep, and the creation of pre-traumatic stress disorder. *Sci Rev Ment Health Pract* 2004;3: 46-7.
45. McHugh PR, Treisman G. PTSD: a problematic diagnostic construct. *J Anxiety Disord* 2007;21:211-22.
46. Baumeister H, Maercker A, Casey P. Adjustment disorders with depressed mood: a critique of its DSM-IV and ICD-10 conceptualization and recommendations for the future. *Psychopathology* 2009; 42:139-47.
47. Lewis G, Pelosi AJ, Araya R et al. Measuring psychiatric disorders in the community: a standardised assessment for use by lay interviewers. *Psychol Med* 1992;22:465-86.
48. Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative version of the World Health Organization Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13:93-121.
49. Wing JK, Babor T, Brugha T et al. SCAN: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:589-93.
50. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 20):22-33.
51. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12:63-70.
52. Passik SD, Kirsh KL, Donaghy K et al. An attempt to apply the Zung Self Rating Depression Scale as a "lab test" to trigger followup in ambulatory oncology clinics: criterion validity and detection. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:273-81.
53. Kirsh KL, McGrew JH, Dugan M et al. Difficulties in screening for adjustment disorder, Part 1: Use of existing screening instruments in cancer patients undergoing bone marrow transplantation. *Palliat Support Care* 2004;2:23-31.
54. Gawronski I, Privette G. Empathy and reactive depression. *Psychol Rep* 1997;80:1043-50.
55. Kirsh KL, McGrew JH, Passik SD. Difficulties in screening for adjustment disorder, Part 2: An attempt to develop a novel self-report screening instrument in cancer patients undergoing bone marrow transplantation. *Palliat Support Care* 2004;2:33-4.
56. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
57. Akechi N, Okuyama T, Sugawara Y et al. Adjustment disorders and post traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients: associated and predictive factors. *J Clin Oncol* 2004;22:1957-65.
58. Akizuki N, Akechi T, Nakanishi T et al. Developing a brief screening interview for adjustment disorder and major depression in patients with cancer. *Cancer* 2003;97:2605-13.
59. Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM et al. The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation. *Psychol Med* 2004;34:73-82.
60. Despland JN, Monod L, Ferrero F. Clinical relevance of adjustment disorder in DSM-III-R and DSM-IV. *Compr Psychiatry* 1995;36: 454-60.
61. For-Wey L, Fin-Yen L, Bih-Ching S. The pre-morbid personality in military students with adjustment disorder. *Military Psychology* 2006;18:77-88.
62. For-Wey L, Fin-Yen L, Bih-Ching S. The relationship between life adjustment and parental bonding in military personnel with adjustment disorder in Taiwan. *Military Medicine* 2002;167:678-82.
63. Giotakos O, Konstantakopoulos G. Parenting received in childhood and early separation anxiety in male conscripts with adjustment disorder. *Military Medicine* 2002;167:28-33.
64. Paykel ES, Klerman GL, Prusoff BA. Personality and symptom pattern in depression. *Br J Psychiatry* 1976;129:327-34.
65. Benjaminsen S. Primary non-endogenous depression and features attributed to reactive depression. *J Affect Disord* 1981;3:245-59.
66. Coryell W, Winokur G, Maser JD. Recurrently situational (reactive) depression: a study of course, phenomenology and familial psychopathology. *J Affect Disord* 1994;31:203-10.
67. National Institute for Clinical Excellence. Depression: Management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. www.nice.org.uk.
68. Linehan MM, Comtois MA, Murray AM et al. Two year randomized controlled trial and follow-up of dialectical behaviour therapy vs therapy by experts for suicidal behaviour and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:557-66.
69. Frankel M. Ego enhancing treatment of adjustment disorders of later life. *J Geriatr Psychiatry* 2001;34:221-3.
70. Gonzalez-Jaimes EI, Tirnball-Plaza B. Selection of psychotherapeutic treatment for adjustment disorder with depressive mood due to acute myocardial infarction. *Arch Med Res* 2003;34:298-304.

71. Van der Klink JJ, Blonk RW, Schene AH et al. Reducing long term sickness absence by an activating intervention in adjustment disorders: a cluster randomised design. *Occup Environ Med* 2003;60: 429-37.
72. Nardi C, Lichtenberg P, Kaplan Z. Adjustment disorder of conscripts as a military phobia. *Military Medicine* 1994;159:612-6.
73. Akechi T, Okuyama T, Surawara Y et al. Major depression, adjustment disorders and post-traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients: associated and predictive factors. *J Clin Oncol* 2004;15:1957-65.
74. Markowitz JC, Klerman GL, Perry SW. Interpersonal psychotherapy of depressed HIV-positive outpatients. *Hosp Commun Psychiatry* 1992;43:885-90.
75. Fawzy FL, Canada AL, Fawzy NW. Malignant melanoma: effects of a brief structured psychiatric intervention on survival and recurrence at 10 year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:100-3.
76. Shaner R. Benzodiazepines in psychiatric emergency settings. *Psychiatr Ann* 2000;30:268-75.
77. Stewart JW, Quitkin FM, Klein DF. The pharmacotherapy of minor depression. *Am J Psychother* 1992;46:23-36.
78. Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA et al. International study of expert judgement on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications. III: Clinical features affecting experts' therapeutic recommendations in anxiety disorders. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:289-96.
79. Nguyen N, Fakra E, Pradel V et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorder with anxiety: a double blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol* 2006;2:139-49.
80. Voltz HP, Kieser M. Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders: a randomised placebo-controlled 25 week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:1-5.
81. Bourin M, Bougerol T, Guitton B et al. A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder and anxious mood: controlled study versus placebo. *Fundam Clin Pharmacol* 1994;11:127-32.
82. Ansseau M, Bataille M, Briole G et al. Controlled comparison of tianeptine, alprazolam and mianserin in the treatment of adjustment disorders with anxiety and depression. *Hum Psychopharmacol* 1996;11:293-8.
83. Razavi D, Kormoss N, Collard A et al. Comparative study of the efficacy and safety of trazadone versus clorazepate in the treatment of adjustment disorders in cancer patients: a pilot study. *J Int Med Res* 1999;27:264-72.
84. Hameed U, Schwartz TL, Malhotra K et al. Antidepressant treatment in the primary care office: outcomes for adjustment disorder versus major depression. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:77-81.
85. De Leo D. Treatment of adjustment disorders: a comparative evaluation. *Psychol Rep* 1989;64:51-4.

Есть ли у нас какие-либо весомые доказательства клинической полезности патофизиологии шизофрении?

STEPHEN M. LAWRIE, BAYANNE OLABI, JEREMY HALL, ANDREW M. MCINTOSH

Division of Psychiatry, School of Molecular and Clinical Medicine, Royal Edinburgh Hospital, Morningside, Edinburgh EH10 5HF, UK

Диагноз шизофрении в психиатрической практике в основном ставится на основании симптомов, опираясь на субъективные, хоть и активно используемые критерии. Этот диагноз в дальнейшем предоставляет некоторые основания для терапии. Объективные диагностические и терапевтические испытания гораздо более желательны, если они в достаточной степени надежны и интерпретируемы. В нашем понимании шизофрении в последние десятилетия были достигнуты определенные успехи, но было уделено мало внимания тому, как эта информация может быть использована в клинической практике. Мы рассматриваем здесь потенциальную полезность самых сильных и наилучшим образом воспроизводимых факторов риска и проявлений шизофрении в областях клинической, эпидемиологической, когнитивной, биомаркеров крови и нейровизуализации. Мы уделяем особое внимание чувствительности, специфичности и прогностической силе патофизиологических признаков для постановки диагноза, ранней диагностики или прогнозирования реакции на лечение при шизофрении. Мы приходим к заключению, что ряд мер, доступных в настоящее время, имеет потенциал для увеличения точности клинических анализов при шизофрении. Мы полагаем, что настало время более полно оценить эти и другие хорошо воспроизводимые аномалии в возможно объективное диагностическое и прогностическое руководство, и направить будущие клинические, терапевтические и нозологические исследования в этом направлении.

Ключевые слова: шизофрения, этиология, патофизиология, диагностика, ранняя диагностика, ответ на лечение, предиктивная сила

(World Psychiatry 2011;10:19-31)

В повседневной психиатрической практике диагнозы ставят, имея в виду совокупность симптомов пациента, с небольшим учетом наблюдаемых признаков и практически без всякого исследования. Это ставит психиатрию в необычную, но не уникальную позицию по отношению к другим медицинским дисциплинам (1,2). Диагностическая точность, прогнозирование, планы лечения и оценка терапии зависят от субъективных оценок врача и поэтому приносятся в жертву неоправданному культурному влиянию и субъективным мнениям (3,4). Существует настоящая потребность в объективных тестах для улучшения классификации психических расстройств, чтобы делить пациентов на более однородные группы и соответственно планировать их лечение. То, что современные исследования основное внимание уделяют генетическим, белковым и связанным с визуализацией “биомаркерам”, может способствовать переходу от синдромологических диагнозов к этиологической и / или патофизиологической классификации, а также способствовать исследованиям по определению терапевтических целей.

В течение 100 лет или около того, с тех пор как шизофрения впервые была описана (5) и названа (6), диаг-

ностические критерии могли быть уточнены, но процесс диагностики в повседневной практике остался, по существу, тем же самым. Психиатры полагаются на описание симптомов пациентом, изучение психического состояния и наблюдение за поведением в соответствии с категориями, перечисленными в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим заболеваниям, том IV и МКБ-10. В обоих руководствах наличие одного из симптомов Шнайдера первого ранга (СПР) считается обычно достаточным для того, чтобы диагностировать шизофрению. Эти диагностические критерии способствовали исследованию причин шизофрении, и в нашем понимании ее происхождения и развития были достигнуты определенные успехи. Несколько факторов риска для последующего развития шизофрении установлены вне всяких сомнений (7,8), и впечатляющий набор генетических, анатомических, функциональных, нейрофизиологических и нейропсихологических выводов в отношении патофизиологии шизофрении теперь хорошо воспроизводим (9,10). Ключевым клиническим вопросом, однако, является то, узнали ли мы о природе шизофрении что-либо полезное для лечения наших пациентов.

В данном обзоре мы рассматриваем этот вопрос с точки зрения постановки диагноза или ранней диагностики и прогнозирования терапевтического эффекта. Мы делаем это путем выявления наиболее надежных выводов и обсуждения их потенциального применения в клинической практике, в таких областях, как клинические признаки, исторические сведения, когнитивное тестирование, сывороточные биомаркеры, структурная и функциональная визуализация и электрофизиологические показатели.

МЕТОДИКА ОБЗОРА

Так как мы здесь заинтересованы в клинической полезности, не говоря уже о статистической значимости, сосредоточимся на исследованиях, которые предоставляют данные по чувствительности и специфике переменных в качестве вспомогательного средства для диагностики, предсказательной силе результатов анализов и/или вероятности того, что результаты тестов отдельных пациентов свидетельствуют о шизофрении. Следует отметить, что чувствительность и специфичность являются обычно постоянными свойствами теста, которые

полезны в планировании службы, но не тогда, когда вы имеете дело с конкретными пациентами. Прогностичность положительных (ППР) либо отрицательных (ПОР) результатов теста показывает уровень риска для конкретного пациента, и она полезна клинически, но ППР и ПОР являются превалентно-зависимыми показателями, и поэтому результаты могут сильно варьировать в различных условиях (11). Отношение правдоподобия является средством использования чувствительности и специфичности данных для расчета значений результатов тестов для конкретных пациентов (12-14). В качестве эмпирического приближенного правила отношение правдоподобия положительного результата теста (ОП +) более 5-ти и, желательно, более 10-ти, увеличивает риск расстройства примерно на 30% или 45%, соответственно. Последнее, например, указывало бы на явное изменение клинической предсказуемости результата испытания, скажем, с 50%-ной (максимальная неопределенность) до 95%-ной (в высшей степени вероятно). Это может поначалу показаться чужеродной практикой, но именно она, например, лежит в основе использования опросника БРВП при выявлении проблем с алкоголем и раткой шкалы оценки психического статуса при диагностике деменции (15,16).

Типом исследования, необходимого нам для диагностических тестов, является кросссекционное исследование, сопоставляющее репрезентативную выборку пациентов с контрольной группой (людей с другими диагнозами для дифференциальной диагностики), которая была оценена по золотому стандарту и отобрана вслепую с помощью теста. Для ранней диагностики и тестирования ответа на лечение нам необходимо длительное и, желательно, проспективное исследование группы больных, оцененных до или после возникновения их состояния и наблюдаемых до тех пор, пока результат не будет очевиден, желательно с потерями менее 20% в дальнейшем.

В этом обзоре мы попытались определить воспроизводимые доказательства из систематических обзоров для диагностики, в том числе ранней

диагностики и ответа на лечение шизофрении с точки зрения надежности экспертизы, разницы показателей между больными шизофренией и контрольной группой и способности отличать шизофрению от биполярного расстройства. В каждой из выделенных областей мы в первую очередь искали обзоры с каким-либо рассмотрением надежности измерений, неоднородности и систематических ошибок, связанных с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. Мы предпочитали обзоры с отчетами о величине эффекта, такими, как разница Коэна I и более, поскольку это приблизительно и в целом соответствует 70% без перекрытия распределения данных и с отношением шансов (ОШ) приблизительно равным 5 (17).

ДИАГНОСТИКА

В повседневной медицинской практике анамнез отражает диагностические “гипотезы”. Данные за и против них обнаруживаются в ходе медицинского осмотра и (в идеале) подтверждающего диагностического тестирования. В психиатрии соответствующий первоначальный подход следует за оценкой психического состояния, которая включает более точную оценку внешнего вида, поведения и речи, чем в остальной медицине, а также ряд вопросов, которые являются всего лишь дальнейшим заполнением истории болезни и определенным поведенческим анализом, часто сомнительной пригодности. Мы, психиатры, удивительно нерасположены к медицинскому осмотру наших пациентов и удивительно легко готовы принять заключение “ЦНС исключительно нормальная” в медицинской документации, когда это, возможно,

означает, что неврологический осмотр не был проведен. Мы могли бы, конечно, рассмотреть возможные “органические” объяснения “вторичной шизофрении” и выписать направление на сканирование мозга, но в исключительных случаях, а сейчас мы говорим о том, какие исследования проводятся обычно.

Чтобы обеспечить некоторый клинический фон и в качестве компаратора для лабораторных исследований, рассмотрим сначала доказательную базу для ключевых аспектов клинического обследования в постановке диагноза шизофрении.

История болезни и обследование

Психотические симптомы

Хотя это и противоречит здравому смыслу и несмотря на потенциальную тавтологию, конкретные типы психотических симптомов сами по себе не слишком связаны с шизофренией. Причудливый бред, например, выявляется с меньшей надежностью (имеется в виду, что каппа в ходе исследований равна 0,5 или “умеренная”), чем бред в целом - 0,7 или “устойчивое соответствие” (18), и имеет низкую специфичность, несмотря на ППР в 0,82 через 214 последовательных приемов (19). Точно так же СПР Шнайдера были переоценены как патогномоничные, так как они одновременно и слишком редки, чтобы быть в целом полезным диагностическим средством, особенно если узко определены и слишком распространены в других психотических расстройствах (20). Перальта и Уэста (21) набрали 660 стационарных больных с “полным спектром” психотических расстройств и обнаружили, что каждый частный СПР обычно имеет ОШ+ 1-2 для ши-

Таблица 1 Наиболее повторяющиеся исторически факторы риска шизофрении (адаптировано из 7, 22)

Показатель	Уровень риска	Ключевые ссылки
Семейная история	RR до 50	Gottesman (10)
Статус иммигранта	OR = 5	Cantor-Graae and Selten (27)
Социальные проблемы в детстве	OR до 5	Tarbox and Pogue-Geile (110)
Акушерские осложнения	OR = 2-3	Cannon et al (26)
Употребление гашиша	OR = 2-3	Moore et al (29)

RR-коэффициент риска OR- коэффициент вероятности

зофрении, в зависимости от конкретных симптомов и рассмотренных диагностических критериев, а СнеПР имеют ОШ+ более 4.

Факторы риска в качестве диагностических средств

Существуют явные свидетельства того, что несколько переменных повышают риск развития шизофрении до статистически значимого уровня (7,8,22). В таб. 1 приведены некоторые из них. Действительно, многие из этих факторов риска, особенно семья и история развития, иногда используются в качестве вспомогательных доказательств при постановке диагноза шизофрении, но неофициально и различным образом. Эти факторы редко повышают риск более чем в 5 раз по отношению к базовому риску для населения, примерно равному 1%. Даже повышение риска примерно до 10% при наличии положительной истории семьи среди родственников первой степени (10), очевидно, не очень полезно, и надежное выявление информации может потребовать структурированного обследования (23).

Наличие таких факторов риска может быть полезно в дифференциальной диагностике, пожалуй, особенно в больничных условиях, где психозы гораздо более распространены, поскольку основные психозы лишь отчасти являются истинными (24), и врожденные нарушения и нарушения развития в городских условиях могут быть более сильными факторами риска для развития шизофрении, чем биполярного расстройства (22).

С другой стороны, хотя риск шизофрении явно повышается наличием

акушерских осложнений (АО), дополнительный риск от любого из осложнений намного меньше, и АО, вероятно, увеличивают шансы неблагоприятного развития ряда расстройств, связанных с нарушениями развития ЦНС (25,26). Если бы кто-то нашел клиническое применение связи между иммиграцией и шизофренией, несмотря на неоднородность (27), он очень скоро был бы обвинен в расизме. Регулярное использование гашиша является фактором риска развития шизофрении (28,29), но иногда утверждают, без достаточных доказательств, что эта связь может не быть причинно-следственной, т.е., что люди с предшизофренией употребляют гашиш, возможно, в попытке заняться самолечением (30). Как бы то ни было, из рандомизированных контролируемых испытаний, которые предписаны для каннабиноидов, очевидно, что, например, в качестве противорвотного средства для людей больных раком они увеличивают риск галлюцинаций в шесть раз и бреда более чем в восемь раз (31). Поэтому гашиш может вызывать только психотические симптомы и ряд дополнительных факторов, и только хроническое, частое употребление его может привести к развитию шизофрении. Таким образом, стандартная клиническая практика постановки диагноза психоза, спровоцированного наркотиками или гашишем, у людей, регулярно употребляющих наркотики, и бдительного ожидания развития шизофрении, вероятно, рациональна. Нам не известны, однако, какие-либо исследования, посвященные этой практике или даже относительным преимуществам субъективной оценки против объективной

при подобном употреблении гашиша. Мы надеемся что используем факторы риска при постановке диагноза шизофрении, но в настоящее время они применяются бессистемно.

Физические признаки

Несмотря на нежелание подвергать наших пациентов физическому осмотру, есть ряд соматических признаков, которые являются факторами риска для шизофрении и имеют потенциальное патофизиологическое значение. Малые физические «аномалии», такие, как не соответствующая норме окружность головы, гипертелоризм и леворукость, являются, тем не менее, слишком неспецифичными и только немного повышают риск шизофрении (32,33), в то время как дерматоглифические особенности трудно расшифровать (34). Неврологическая микросимптоматика (НМС) является более перспективной, так как сообщалось, что 50-60% пациентов с шизофренией имеют наблюдаемые расстройства сенсорной интеграции и координации движений по сравнению с почти 5% в нормальной контрольной группе (35). В недавнем детальном систематическом обзоре и мета-анализе Чан и др. (36) определили объем общего воздействия равным 1,08, что соответствует 73% разделению (17) между выборками, хотя этот объем воздействия, вероятно, завышен из-за трудностей в маскировании такого обследования от пациентов и контрольной группы. Существовала, однако, в значительной степени необъяснимая статистическая неоднородность, и очевидна систематическая ошибка, потенциально связанная с трудностями надежного вы-

Таблица 2 Серьезные методы соответствия из мета-анализов физических и когнитивных исследований пациентов с шизофренией по сравнению с контролем

	Эффект по сравнению с контролем	Отличное от родных	Доказательно при первом эпизоде	Специфичность по сравнению с биполярным расстройством	Другие аспекты
NSS	1.08, но с расхождениями (Chan et al, 36)	Да	Да	Нуждается в дополнительных исследованиях	Слепая достоверность, вопросы практической, специфические области и аспекты могут иметь более сильные диагностические качества
IQ	1.10, но с расхождениями (Heinrichs and Zakzanis, 38)	Да	Да, по меньшей мере отчасти, хотя возможно прогрессирование	Преморбидный дефицит может быть различным	Разные методы оценки

NSS — «мягкие неврологические признаки»

явления этого соответственно называемого феномена.

Строгая оценка НМС может быть особенно трудной у пациентов с наиболее острыми психозами. Более того, хотя очевидно, что эти признаки не просто связаны с антипсихотическим лечением, не ясно, в какой степени они отражают характер основных патофизиологических процессов шизофрении, так как специфика болезни очень редко изучалась (35). Учитывая, однако, что определенные НМС могут быть скорее генетически опосредованными (37) и что НМС были предложены в качестве прогностических факторов клинических и функциональных результатов (35), эта сфера выглядит перспективной для дальнейших клинически ориентированных исследований (см. таб. 2). Может быть, есть смысл в рассмотрении надежности и диагностической специфичности отдельных признаков в рамках основных областей НМС и их возможных анатомических предпосылок — ловкость движений (мозжечок), примитивные рефлексы (лобная доля), последовательность движений (префронтальная кора, ПФК), и сенсорная интеграция (теменная доля) — более детально, чем просто общий показатель НМС.

Когнитивное тестирование

Изучение когнитивного статуса в повседневной психиатрической практике обычно осуществляется с помощью нескольких быстрых тестов, надежность и достоверность которых во многом не доказаны. Точная оценка познавательной деятельности — это не обычная практика за рамками научного исследования, но у пациентов с шизофренией, безусловно, есть целый ряд умственных расстройств (38), большинство из которых очевидны с первого взгляда (39). Мета-анализы определили серьезные ($d > 1$) нарушения общего интеллекта (38–40), скорости обработки (41), различных аспектов памяти (38,39,42,43), речевой активности (44), социального познания (45) и модели сознания (46). Однако по-прежнему трудно установить, есть ли конкретные нарушения сверх общего уменьшения производительности. Также отмечена неоднородность между исследованиями, потен-

циально связанными с влиянием психического состояния на производительность и сотрудничество; известно, что многие пациенты могут демонстрировать нормальное поведение время от времени, как возможны и различия в исследованных выборках и в том, как проводятся исследования и подсчитываются результаты.

С патофизиологической точки зрения существует также проблема, что многие из этих когнитивных нарушений, по всей видимости, в значительной степени присутствуют до возникновения психоза, с небольшим дальнейшим ухудшением в некоторых случаях, по крайней мере, после возникновения; по всей вероятности, в сочетании с некоторыми другими факторами риска, последствиями лечения и другими аспектами расстройства (40,47). Очень мало исследований в этой обширной литературе учитывали потенциальную диагностическую применимость расстройств, хотя есть воспроизводимые подтверждения того, что почти у 80% пациентов уровень памяти ниже нормального предела (48,49).

С клинической точки зрения, большинство нарушений нормы также, по всей видимости, очевидно у пациентов с биполярным расстройством и психотической депрессией, хотя и в несколько меньшей степени (50–52). Основные умственные расстройства, однако, чаще встречаются при шизофрении, чем при биполярном расстройстве, особенно до диагностики (38,51). Вполне возможно, что уровень IQ, вероятно, особенно в период от пре- до постклинического ухудшения, позволит получить информацию, полезную при постановке диагнозов (53,54) или, возможно, для определения подгруппы при риске неблагоприятного прогноза и / или необходимости интенсивного лечения. Учитывая неоднородность в оценках IQ при шизофрении, это также может иметь смысл для оценки отдельных аспектов, таких, как скорость обработки или речевая активность, возможно, как часть краткого обследования с хорошо известными психометрическими свойствами, такими, как раткая шкала оценки когнитивных функций при шизофрении (55).

Анализ крови для “биомаркеров”

Геномика

Хорошо известно, что шизофрения имеет существенный наследственный компонент. Генетические факторы и взаимодействия генотипа и среды несут до 80% ответственности за болезнь (10,56). Поскольку клинический фенотип является комплексным и патофизиология, скорее всего, полигенна, было трудно найти вовлеченные гены. В последние годы в ряд конвергентных исследований по сцеплению (57), ассоциации хромосом и в исследования на животных последовательно включается несколько генов, для которых больше всего доказательств, соответствующих ранее полученным, возможно, для “Исландского гаплотипа” в гене нейрегулин-1 (58), хотя в целом ОШ составляет около 2 и сохраняющаяся неопределенность относительно того, какой конкретно из генотипов вовлечен, означает, что это остается предметом чисто исследовательского интереса. Последнее полное отображение генома человека сделало возможным несколько масштабных исследований связи генома с шизофренией, которые подверглись мета-анализу с тем, чтобы выявить через геном множество малых эффектов, с сильным общим воздействием (ОШ ~ 1,09) в гене ZNF804A, где предположительно закодирован белок “цинковые пальцы” (59).

Редкие варианты присвоения риска шизофрении были также определены. Пожалуй, наиболее ярким примером является ген DISC1 («Нарушенный при шизофрении-1»), выявленный в большой шотландской семье, в которой хромосомные транслокации связаны с высокой частотой шизофрении (60), хотя эти транслокации, возможно, уникальны для этой семьи и повышают также риск биполярного расстройства и депрессии. Меньшие хромосомные аномалии, известные как вариация числа копий генов (CNVs), также чаще встречаются у пациентов с шизофренией, чем в контрольной группе. Одним из относительно распространенных примеров является делеция 22q11, о которой известно, что она вызывает вело-кардио-лицевой синдром, который свя-

Таблица 3. Серьезные методы соответствия из мета-анализов исследований по нейровизуализации, сравнение пациентов и контроля

	Эффект по сравнению с контролем	Отличное от родных	Доказательно при первом эпизоде	Специфичность по сравнению с биполярным расстройством	Другие аспекты
сМРТ	До 0,86, некоторые с расхождением (Wright et al, 76)	Да, как минимум гиппокамп и желудочки	Да, как минимум гиппокамп и желудочки	Уровень миндалины может различаться, однако может зависеть от возраста и лечения	Метод распознавания образов может быть веским
Гипофронтальность	0,64 в покое, 1,13 в активном состоянии (Zakzanis and Heinrichs, 85)	Да	Да DLPFC	Возможная активность должен быть предоставлен	Уровень эффективности
Отрицательность несоответствия (mismatch negativity)	0.99 (Umbricht and Krijes, 98)	Возможно	Возможно, но с вероятным прогрессированием	Возможно	

зан со значительным увеличением риска (снижение степени риска ~ 30х). Примечательно, что эта геномная область включает ген катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), участвующую в метаболизме дофамина, который также может быть геном риска шизофрении, особенно в семьях, где многократно регистрировались случаи шизофрении. Первоначальные полногеномные исследования CNV устанавливают воспроизводимые связи шизофрении с редкими делециями 1q21.1, 15q11.2 и 15q13.3. В совокупности несколько редких CNV могут повысить риск развития шизофрении, возможно, в особенности, более развивающихся форм расстройства, но крупные CNV, по-видимому, не связаны с биполярным расстройством. CNV, включая делецию 22q11.2, по всей видимости, вызывают до 2% шизофрении (61). Однако было бы преждевременным в повседневном порядке обследовать пациентов на CNV и потому, что причинная обусловленность до сих пор не установлена, и потому, что полученная информация может не повлиять на лечение.

Протеомика

Количественные и качественные белковые фракции в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и сыворотке имеют потенциал в качестве диагностических и прогностических биомаркеров шизофрении и других психических расстройств (62-64). Большой интерес проявляется к уровню нейротрофического фактора головного мозга

(BDNF) в сыворотке у больных шизофренией, поскольку BDNF играет важную роль в нейронной пролиферации, дифференциации и нейротрансмиссии дофамина, но в сравнении с контрольной группой были зарегистрированы крайне разнородные результаты. Неубедительные результаты сообщались также относительно уровня в сыворотке эпидермального фактора роста. Есть более единообразные результаты нескольких исследований, подтверждающих связь между шизофренией и S100B, кальцийсвязывающим белком, производимым, в основном, астроцитами, где повышение концентрации, вероятно, является результатом разрушения астроцитов. Большинство исследований сообщает об увеличении концентрации S100B в сыворотке и спинномозговой жидкости при шизофрении (65-68).

Потенциальное значение иммунитета в патогенезе шизофрении подтверждается результатами изменения концентрации сыворотки нескольких провоспалительных цитокинов. Потвин и др. (69) рассмотрели данные 62 исследований с участием в общей сложности 2298 больных шизофренией и 1858 здоровых добровольцев, и обнаружили последовательное увеличение интерлейкина 6 (IL-6), растворимого рецептора IL-2, антагониста рецептора IL-1 и уменьшение in vitro IL-2 при шизофрении. IL-6, однако, также уменьшается при депрессии, и стресс и увеличение веса являются потенциальными возмущающими факторами (70). Это указывает на необходимость внимания к интерпретации

этих исследований, особенно с учетом печально известного “розового пятна” в моче пациентов с шизофренией в 1960-е гг. и последовательного снижения уровня тромбоцитов моноаминоксидазы (MAO) в 1980-х гг., что было, в конечном итоге, связано с курением (71).

Исследования по нейровизуализации

Существуют неопровержимые доказательства ряда последовательных нарушений структуры и функционирования мозга и электрофизиологии у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровой контрольной группой (72,73) (см., например, таб.3). Есть аналогичные проблемы и с исследованиями познания, относительно того, когда эти нарушения развиваются. Литература по визуализации демонстрирует, однако, меньше доказательств гетерогенности между исследованиями и несколько больше доказательств специфичности в сравнении с биполярным расстройством.

Структурная нейровизуализация

Структурная магнитно-резонансная томография (sMRI) является относительно простой, дешевой и доступной и на данный момент, пожалуй, наиболее многообещающая в качестве диагностического теста на шизофрению. Величина эффекта мала, но измерения по сути своей количественны. Возможно, наилучшей демонстрацией силы этого подхода являются ре-

зультаты исследования, согласно которым однояйцевые близнецы с и без шизофрении могут быть отличены при простом взгляде на результаты их sMRI, и, в частности, желудочки головного мозга и медиальную височную долю в 80% случаев или у более 15 пар (74). Конечно, близнецов не хватает в клинической практике. Более реалистичным является использование свидетельств, почерпнутых из обширной существующей литературы по sMRI при шизофрении, согласно которой существует закономерность между относительно небольшой редукцией мозга в целом, уровнем PFC и височной доли ($d = 0.2-0.4$), и последовательным уменьшением объема миндалины ($d \sim 0.7$) при шизофрении (75-77). Более того, изменения sMRI при шизофрении менее выражены у родственников и других групп повышенного риска, они свидетельствуют об изменениях в период возникновения болезни и совершенно очевидны на начальном этапе (78). Величина эффекта больше при шизофрении, чем при биполярном расстройстве (79,80), и миндалины в действительности могут быть большими или нормальными при биполярном расстройстве (79), пожалуй, особенно у более молодых пациентов. Это заслуживает углубленного изучения в качестве возможного различителя, хотя есть технические трудности в надежном определении объемов таких маленьких образований.

Недавно с помощью ряда методов опорных векторов (SVM) были проанализированы данные sMRI при шизофрении (81). Как правило, 80-90% пациентов могут быть определены по их сходству как групповой шаблон для шизофрении (82-84), хотя эти исследования, как правило, довольно циркулярно используют групповые различия для формирования групповой классификации и бездоказательно соглашаются с анатомическими моделями дифференциации. Требованием к таким исследованиям должно быть различение шизофрении и биполярного расстройства, для формирования индивидуального прочтения результатов, чтобы пресечь тестирование различных моделей с помощью различного программного обеспечения и чтобы их можно было сравнить с дру-

гими диагностическими методами, включая другие подходы к визуализации головного мозга.

Функциональная визуализация головного мозга и электрофизиология

Гипофронтальность

Относительно сниженная активность PFC является одним из наиболее последовательных выводов при исследованиях шизофрении. Заканис и Хайнрикс (85) на основании 21 исследования в состоянии покоя посредством позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) определили объем общего воздействия равный - 0,64, с 60%-ным перекрытием в распределении данных и даже большим эффектом при 9 исследованиях в активированном состоянии ПЭТ — 1,13, с 40%-ным перекрытием, хотя они и не проверяли исследования на неоднородность или систематические ошибки. Как сообщается, исследования функциональной MPT (фМРТ) не поддаются расчету объема общего воздействия, но гипофронтальность совершенно очевидна в дорсолатеральной PFC при исследованиях кратковременной памяти (86), поскольку она (слева) уступает PFC в решении задач на вербальную память (87). Функциональные исследования по визуализации и особенно MPT также, как правило, анализируются в относительном, а не в абсолютном выражении, предпочтительном для диагностической оценки. Тем не менее, в ряде классификационных исследований обнаружено, что дорсолатеральная активация PFC различными задачами может помочь отличить шизофрению от биполярного расстройства (88,89), а также установлена высокая диагностическая точность ($> 80\%$) установочной сетевой активности (90) и в фМРТ в состоянии покоя (91). Однако последние исследования показали меньшее разделение, возможно, потому, что различия в выполнении задач затемнили картину (92). Предстоит выяснить, как такой подход позволил бы справиться с самой трудной дифференциацией, т. е. ког-

да отобранные пациенты, страдающие биполярным расстройством, имеют активные психотические симптомы.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

ПЭТ также используется для анализа нейротрансмиттерных рецепторов в естественных условиях и рецепторов дофамина D2, в частности. Это являлось предметом дискуссий, но D2-рецепторы повышаются в целом, с объемом воздействия 1,47 в 17 посмертных и ПЭТ-исследованиях (93), в том числе при лечении ряда «наивных» испытуемых. Более того, есть очень достоверная литература, демонстрирующая увеличение пресинаптической активности в полосатом теле, что индексируется большей выработкой амфетаминопромотированного дофамина и большим поглощением F-ДОФА при шизофрении (94). Предварительное классификационное исследование также поощримо (95), хотя проведение различия между шизофренией и биполярным расстройством с психотическими симптомами маловероятно.

Электрофизиология

Малое количество исследований предоставляет данные о чувствительности и специфичности применения ЭЭГ в дифференциальной диагностике шизофрении, причем результаты очень неоднозначны (96). Ряд параметров нейронных реакций на стимулы, особенно P300 и P50, демонстрируют крупные показатели воздействия по отношению к контрольной группе, но отмечено большое количество необъяснимой неоднородности между исследованиями (97). Они также имеют тенденцию к демонстрации почти таких же крупных показателей воздействия у родственников, предполагая большую нагрузку на характерные особенности, чем на устойчивые эффекты и, возможно, меньшую полезность для диагностики. Негативность рассогласования, тем не менее, многообещающа в этом отношении (см. таб. 3) и обладает возможной специфичностью (98). Наконец, в единственном, но впечатляющем исследо-

вании рассмотрена диагностика движения глаз у 145 пациентов с шизофренией из семи совместных центров Всемирной организации здравоохранения и обнаружено более 85% чувствительности и специфичности между страдающими депрессией и здоровыми членами контрольной группы (99), хотя последнее японское многообъектное исследование было менее успешным (100).

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА

Диагнозы имеют ценность для коммуникации и прогнозирования, но особенно для планирования действий. Ранняя диагностика на самом деле сродни точному прогнозированию в группе, в плане того, кто будет выявлять расхождение интересов, а кто нет. Исследования ранней диагностики поэтому требуют длительного наблюдения, и любые предикторы в идеале должны быть однозначно определены и насколько возможно в современной практике измерены и улучшены в. Опять же, поэтому мы сначала рассмотрим потенциальную роль психотических симптомов в ранней диагностике.

Клинические признаки

Психотические симптомы как предикторы

Диапазон детских психопатологий был продемонстрирован для предсказания шизофрении. Самые сильные из них включают: самооценку психотических симптомов в возрасте 11 лет, которые в 16 раз повышают риск шизофреноформных расстройств в возрасте 26 лет (101); шизофренический спектр расстройств личности (РЛ), в израильскую армию мужчин призывают в подростковом возрасте, что увеличивает риск шизофрении в 21,5 раза (102); диагноз «злоупотребление алкоголем», любое РЛ или злоупотребление психоактивными веществами в шведской армии у призывников в возрасте от 18 до 19 лет повышает риск последующей шизофрении (5,5 ОШ, 8 и 14, соответственно) (103). Эти статистические эффекты, тем не менее, недостаточно воспроизводимы и су-

ществует чрезмерная тенденция к относительному числу ложно позитивных заключений для клинического использования.

Ранняя диагностика становится более практически и этически ясной, когда люди представлены просто как пациенты с продромальными симптомами. Клостеркоттер и др. (104) обследовали 160 продромальных пациентов на протяжении более чем десяти лет, обнаружили, что десять “основных симптомов”, в том числе такие малозаметные нарушения психической жизни, как чувствительность к стрессу имеют ППР более 70%. Эти данные, однако, еще должны быть воспроизводимыми. Наиболее распространенный подход заключается в использовании критериев ультравысокого риска (УВР), разработанных как средство для прогнозирования перехода к психозу в клинике в Мельбурне (105). Интенсивность переходов к психозу (а не только шизофрении) была выше 54% в течение первых 12 месяцев с и ППР, и ПОР более 80% (106), но эти показатели неуклонно падали со временем, так что интенсивность переходов может составлять 14% через 12 месяцев и 19% через 18 месяцев (107).

В нескольких проспективных групповых исследованиях обследовали детей и подростков с высоким генетическим риском, поскольку они являются потомками или иным образом связаны с пациентами с шизофренией. Хотя расстройства и негативные симптомы, поведенческие и нейромоторные дисфункции, и расстройства памяти и внимания являются достаточно последовательными предикторами в этих исследованиях (108), только два из них представляют данные, касающиеся клинического прогнозирования. В «Нью-Йоркском проекте высокого риска» (NYHRP) предсказательная сила симптомов психоза шизофреноформных психозов у взрослых была не очень высокой (107). В Эдинбургском исследовании высокого риска (EHRS), в котором базовый риск перехода к шизофрении составлял 21/162 (13%), психотические симптомы во время интервью имели ППР всего 25%, шизотипические — всего 29%, а самым сильным из поведенческих предикторов любого рода был самостоятельно заполняемый опросник

шизотипических черт (Опись шизотипической познавательной деятельности Раста, RISC, ППР 50%). Все вышеперечисленное, однако, имеет ПОР более 90%, и данные RISC соответствуют ОП +> 5 (109).

Прогнозирование факторов риска

Эти перспективные групповые исследования молодых людей с высоким генетическим риском также установили ряд поведенческих нарушений у детей и подростков, что прогнозирует последующий психоз, как правило, более сильный, чем при наличии такового в истории семьи, миграции, АО или регулярном употреблении гашиша (108). В EHRS ни один из этих факторов риска не был статистически значимым предиктором шизофрении, но таковыми были некоторые аспекты поведения в детстве, выясненные у матерей с применением шкалы Ахенбаха (109). Тарбокс и Пог-Гейл (110) недавно обобщили эту литературу и пришли к выводу, что “плохое однообразное социальное функционирование” является умеренно чувствительным предиктором шизофрении для детей в возрасте 7-8 лет среди всего населения, тогда как среди детей с высоким риском плохое социальное функционирование может быть очень чувствительным к шизофрении уже в возрасте 5-6 лет. Однако, учитывая прогнозируемый размер эффекта (d) в районе 1 и ОШ около 5-6, было бы ошибкой пытаться предсказать психоз на этой основе. Даже с повышенным базовым риском в 13% в EHRS чувствительность и специфичность такого поведения были бы слишком низкими (109).

Медицинский осмотр и прогностичность нейropsychологических тестов

В NYHRP потомки были протестированы с точки зрения нейроповеденческих признаков в возрасте 7-12 лет и проверялись в зрелом возрасте на связанные с шизофренией диагнозы. Детские расстройства внимания, вербальной памяти и общей моторики были определены в 83, 75 и 58% соответственно для лиц с психозами, у 50% находились все три перемены

ные одновременно. Обнадешивает тот факт, что при трех переменных были низкие показатели расстройств у потомков двух других родительских групп, и они не были связаны с другими психическими расстройствами в любой группе, но относительное число ложно позитивных заключений составляло 18-28%, что авторы справедливо считали недостаточным основанием для назначения антипсихотических препаратов (111). Мичи и др. (112) аналогичным образом сообщают об относительном числе ложно позитивных заключений равном 21%, как неприемлемо высоко у детей с выявленным расстройством длительного внимания. Хуже того, НМС не являлась предиктором симптомов шизофрении в EHRS (113), и когнитивные тесты были не более чем слабыми предикторами (114).

Действительно, Паркроп и др. (115) недавно рассмотрели 32 соответствующих когнитивных исследования и обнаружили, что исследования нейркогнитивных базовых оценок образцов высокого риска являются несовместимыми в плане обнаруженных расстройств. Длительные исследования, как правило, склоняются к рассмотрению скорости обработки и вербальной памяти и обучения для прогнозирования психозов, но слабый прогностический эффект, отрицательные результаты исследований и неустойчивая производительность выступают против полезности когнитивных тестов в ранней диагностике, по крайней мере, в отрыве от других средств.

Многомерное прогнозирование

Несколько исследований по всему миру в настоящее время рассматривают прогнозируемую производительность комбинаций признаков и других переменных со смешанными результатами. Несмотря на то, что такие признаки, как причудливое мышление и шизотипии обычно воспроизводимы, они, как правило, делают это как часть многомерных неоднородных моделей (104,105,107). В Североамериканском длительном продромальном исследовании (NAPLS) был обследован 291 перспективно определенный пациент, обратившийся за медицинской помощью с синдромами, соответствующими продромальным критериям,

35% из которых способствуют развитию шизофрении. Из 77 переменных пять базовых признаков предполагали однозначное прогнозирование психоза: генетический риск для шизофрении с недавним ухудшением функционирования (один из критериев УВР), более высокие уровни необычного содержания мыслей и подозрения / паранойя, большие социальные проблемы и история злоупотребления психоактивными веществами (116). Алгоритмы прогнозирования, объединившие 2 или 3 из этих переменных, привели к значительному увеличению положительной предсказательной силы (вплоть до 80%) по сравнению с одним только УВР продромальных критериев. Не менее впечатляюще Европейское исследование по прогнозированию психозов (EPOS), установившее высокую корреляцию оценок, выставленных разными экспертами, для >60 случаев, и предложившее оптимальное прогнозирование с шестью переменными (положительные симптомы, причудливое мышление, нарушения сна, шизотипическое РЛ, максимальное функционирование в прошлом году и в годы обучения). Это сочетание дает положительные отношения правдоподобия выше 10 (107). Тем не менее, это ожидает воспроизведения, не повторив предсказательной силы ни Бонна (104), ни критериев NAPLS (116).

Анализ крови

Теоретически геномные биомаркеры, описанные выше, потенциально могут предсказать шизофрению на ранней стадии развития, за много лет до ее начала. Есть, однако, только два исследования, в которых кровь бралась до постановки диагноза, и в обоих случаях у взрослых, а не у детей, возможно, из практических и этических соображений. В EHRS, NRG1 статус был связан с началом психотических симптомов (117), в то время как полиморфизм Val / Met аллеля катехол-О-метилтрансферазы был единственным анализом крови, предсказывающим шизофрению (Val аллель представляет ППР 39%, ПОР 93%; 118). Этот результат частично подкрепляется воспроизводящими работами, демонстрирующими взаимодей-

ствие катехол-О-метилтрансферазы и гашиша (119), хотя в EHRS и не было такого взаимодействия. Очевидно, что эти результаты требуют прояснения до того, как генотипирование сможет быть использовано в качестве диагностического маркера в группах высокого риска.

Нейровизуализация

В настоящее время существует ряд исследований среди людей с генетически повышенным риском или с продромальным симптомом, которые были отсканированы на базовом уровне, а затем проверены на переход состояния, некоторые с последующей визуализацией. Сокращения плотности орбито-фронтальной коры (120-122) и медиальной височной доли (120-122) серого вещества (СВ) в настоящее время четко воспроизводятся в период, предшествующий началу шизофрении, хотя цифровые значения и невелики. Три исследования довели эти анализы до клинической сферы. Шобель и др. (124) обнаружили, что увеличение объема церебральной крови в СА1 гиппокампа по контрасту предсказывает последующий психоз с ППР 71% и 82% ПОР.

Куцурерис и др. (125) определили общую классификацию SVM с точностью около 90% различий между группами риска и контрольными группами. У подопытных анализ характеристики кривой изменений СВ в нижней височной доле в EHRS показал, что это более сильный прогноз шизофрении, чем любая другая переменная в этом исследовании, с отношением правдоподобия, превышающим 10 (126; ППР 60%, ПОР 92%).

Было бы, конечно, гораздо легче и дешевле иметь возможность использовать одну базовую сканограмму для предсказания шизофрении, и несколько групп предоставили предварительные исследования клинической эффективности, хотя результаты нечетки. Как показали Смиешкова и др. (127) в недавнем систематическом обзоре литературы, кросс-секционные вокселоориентированные морфометрические исследования воспроизводили снижение СМ в лобной и передней поясной коре в препсихотический период, в то время

как весь объем мозга и/или весь объем СМ последовательно увеличивался. Действительно, в EHRs увеличение PFC при первом сканировании имело ППР 67%, это наш сильнейший предиктор в исходной точке (128). Это указывает на резкое сокращение объема в период начала болезни, которое могло бы сфокусировать внимание будущих исследований, и предполагает метод анализа, который мог бы дал бы возможность допустить в исходной точке увеличение и уменьшение объема, и эти изменения могли бы стать наилучшим диагностическим показателем.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕАКЦИИ НА АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Реакция на лечение связана с клинически значимой патофизиологией в тех случаях, когда доступное лечение направлено на основной процесс или процессы болезни, а не просто на некую тенденцию к улучшению. Мы можем быть уверены, что антипсихотические препараты лечат гипердофаминергию, связанную с позитивными психотическими симптомами, и хотя не ясно, является ли это первичным процессом болезни при шизофрении, есть существенные доказательства того, что это общий путь к острым бредам и галлюцинациям.

Клинические предикторы

Несколько исторических переменных неоднократно связывались с положительной реакцией на антипсихотические препараты (включая тяжесть симптомов, раннюю по субъективной и объективной оценке реакцию на лечение и продолжительность нелеченного психоза), но очень немногие исследователи изучили их свойства в диагностическом прогнозировании (129, 130). Недавние примеры включают попытки использования базовой Шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS), нацеленной на прогнозирование реакции на второй неделе, но прогностическая ценность была низкой (131). Лайт и др. (132) продемонстрировали, что предсказание отсутствия реакции по раткой

психиатрической оценочной шкале (BPRS) на четвертой неделе при ППР > 80% возможно только если бы не было абсолютно никаких улучшений в первые две недели. Прогнозирование ремиссии могло бы быть улучшено путем включения 4- и 6-недельной оценки, но увеличение точности прогноза в лучшем случае скромное и вряд ли может быть клинически полезным (133).

Опросник отношения к лекарственным средствам — это построенный по принципу самоотчета список из 30 пунктов, имеющий хорошие психометрические свойства и диагностическую производительность, возможно потому, что он охватывает элементы как ранней субъективной реакции, так и позитивного отношения к медицинской помощи (134), которые связаны с податливостью. Это и стандартизированная тяжесть симптомов, и результаты рейтингов, которые могут быть с пользой включены в повседневную клиническую практику, по крайней мере, для того, чтобы помочь достоверно определить отношение людей к лечению и понять, получили ли они достаточно помощи, чтобы остаться на лечение.

Биологические предикторы

Биомаркеры реакции на лечение пока недостаточно разработаны, и им предстоит пройти еще долгий путь, чтобы начать конкурировать друг с другом. Высший уровень плазмы крови при приеме нейролептиков и повышение уровня гомованилиновой кислоты (ГВК) и других периферийных маркеров в плазме (и СПМ (CSF)) неоднократно связывались с реакцией, но воспроизводимость, диагностическая продуктивность и практическая этого неясны (135). Кроме того, изменения плазмы сами по себе часто являются, в лучшем случае, косвенными измерениями корковой активности. Большинство потенциальных фармакогенетических предикторов реакции на нейролептики также провалились на стадии воспроизводимости. Интригующие выводы, что Val аллель катехин-О-метилтрансферазы может предсказать реакцию на оланзапин (136), что рецепторный ген 102-T / C 5-HT_{2A} связан с реакцией на клоза-

пин (137), а DRD3 Ser аллель — с недостаточной реакцией на клозапин (138), ждут внешнего воспроизведения. Только Del аллель в 141C Ins / Del DRD2 полиморфизме последовательно связывается с (еще более неудовлетворительной) реакцией на нейролептики, связанной с генотипом Ins / Ins, но даже этот эффект слишком мал для клинического использования (139). Генетика реакции на нейролептики может быть так же сложна, как генетика шизофрении, и фармакогенетика психоза может также потребоваться для тестирования множества генов.

Визуализация предикторов реакции

В резком контрасте с литературой по диагностике, в том числе ранней, рассмотренной выше, структурные измерения визуализации совершенно не связаны с реакцией на терапию или сопротивлением ей (140, 141). Есть, однако, целый ряд исследований, показывающих, что наиболее ненормальные изображения компьютерной томографии / sMRI связаны с неясным прогнозом в целом и плохим результатом. Функциональные измерения визуализации выглядят гораздо более многообещающими, со снижением метаболизма базальных ганглий и увеличением задействованности стриарного рецептора D₂, последовательно связываемыми с реакцией на прием нейролептиков (135, 142).

Имеется также поразительно последовательная литература по ЭЭГ и реакции на лечение при шизофрении, в которой увеличение до и / или после лечения альфа-волновой активности ЭЭГ прогнозирует реакцию на нейролептики в пяти из шести известных нам исследований (143-148). Здесь существует недостаточная воспроизводимость, чтобы оправдать дальнейшие исследования ПЭТ и ЭЭГ в реакции на нейролептики и начать оценивать это с точки зрения потенциального клинического значения. ПЭТ-прогнозирование реакции может быть очень полезным при прогнозировании сопротивления лечению первым или вторым поколением антипсихотических препаратов и, еще лучше, реакции на клозапин, и, возможно, также при измерении реакции на разовую тестовую

дозу в качестве средства для выбора препарата и дозы для данного пациента. Эти вопросы, однако, необходимо детально рассмотреть в дополнительных исследованиях. Большая доступность и меньшая стоимость ЭЭГ делают ее наиболее перспективным потенциальным предиктивным биомаркером реакции на нейролептики при психозах для повседневного клинического использования.

ВЫВОДЫ И НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Мы рассмотрели возможности симптомов и признаков, и круг потенциальных биомаркеров в качестве методов объективной диагностики шизофрении в установленных случаях, в предсказании перехода к психозу у людей с высоким риском по клиническим или генетическим причинам, и в прогнозировании реакции на лечение нейролептиками. Указав, что мы считаем наиболее подходящими объектами для определения направления будущих исследований, мы предложили ряд ориентиров относительно того, как эти исследования должны быть проведены и представлены (таб. 4). Некоторые сочтут все это преждевременным. Конечно, было бы глупо думать, что мы готовы применять эти меры в клинической практике, но мы считаем, что давно пора приступить к рассмотрению переменных и методов, которые могут привести к объективному диагностическому тестированию в психиатрии, и следует представлять данные в терминах прогностических значений и отношений правдоподобия или, по крайней мере, в такой форме, в которой они могут быть подсчитаны.

Современный “золотой стандарт” для диагностики шизофрении позволяет надежно ставить диагнозы и обмениваться ими и имеет определенную прогностическую валидность с точки зрения обозначения неблагоприятного прогноза у большинства больных. Часто говорят, что этим критериям не хватает биологической обоснованности, но нет никаких сомнений, что они позволили выявить аспекты патофизиологии шизофрении и других психозов. Симптоматическая и биологическая граница между шизоф-

Таблица 4. Резюме результатов исследований

- Частные психотические симптомы сами по себе не являются сильно связанными с шизофренией или ее предикторами, из-за их относительной редкости: трудности заключаются в ненадежности их выявления и недостаточной специфичности
- Аномалии развития (социальные, сенсорно-моторные, интеллектуальные), которые выявляются в анамнезе или при обследовании, заслуживают формального признания в качестве потенциальной помощи в диагностике, но они могут быть лишь характерными маркерами
- Обнаружено большое число генетических маркеров шизофрении, но значение этих исследований в клинической практике должно быть установлено
- Из доступных в настоящее время технологических подходов наиболее перспективным выглядит структурная нейровизуализация в качестве помощи в диагностике и для раннего выявления психозов (по крайней мере, в группах повышенного риска)
- Функциональная визуализация должна быть более чувствительной, однако она более дорогостоящая и технически сложная, и может иметь особое значение в дифференциальной диагностике и предсказании ответа на лечение
- Визуализация и другие подходы должны быть улучшены путем генотипирования и/или с помощью других биомаркеров, когда они станут доступными — хотя с каждой дополнительной тестом обнаруживается тенденция, что все более серьезной проблемой становятся ложно-негативные ответы.
- В идеале, клинически значимые результаты исследований должны быть проверены в клинических испытаниях, чтобы установить, влияют ли положительно время и затраты на них на результаты лечения.

ренией и биполярным расстройством не может быть дискретной (149–150), но там, где были прямые совпадения, мы смогли указать некоторые перспективные направления. Мы полностью признаем, и это действительно является ключевой мотивацией для написания этой статьи, что наш диагностический золотой стандарт потускнел и может применяться по-разному. Замена его другим набором субъективных критериев, однако, была бы сопоставима с перестановкой стульев на палубе “Титаника”. Мы должны ставить в профессии гораздо более высокие цели: объективные этиологические и / или патофизиологические показатели. Мы были перестраховщиками в реализации этой программы в области психиатрии как медицинской дисциплины, возможно, отчасти из-за шумихи вокруг теста подавления дексаметазона при депрессии, а затем отказа от него (151).

Мы считаем диагностический раздел этой статьи ее наиболее важной частью, поскольку подходящие выборки пациентов доступны любому клиницисту, диагноз, как правило, уже поставлен, и поэтому именно здесь объективный подход будет иметь наибольшее влияние. Эпидемиологические факторы риска должны формально оцениваться с точки зрения того, насколько правомерно они увеличат диагностическое подозрение (или вероятность), особенно если рас-

сматривать их с другими факторами и в качестве потенциальных причинных спецификаторов для психоза. Мы также должны определить, есть ли какая-либо объективная, надежная микросимптоматика, и как эти и краткие когнитивные тесты снижения умственной деятельности в связи с преклинической функцией могут применяться в клинической практике с точки зрения их практичности и полезности для пациентов с острым психозом. Между тем, генетикам необходимо установить, как мы можем определить каузальный ген, встретившись с ним, и как лечить пациентов, являющихся его носителями. «Биомаркеры» визуализации, возможно, наиболее перспективны для диагностики, но сообщество визуализации должно разработать количественные методы, которые могут быть применены к отдельным пациентам для критически важного различения шизофрении и биполярного расстройства с психотическими симптомами. Объем миндалин может потребовать стандартизации по возрасту и учитываться при лечении, если это станет отличительным признаком, в то время как дорсолатеральная активация моделей PFC потребует стандартизации продуктивности и, возможно, IQ, хотя функциональные визуальные исследования в состоянии покоя могут обойтись без этого.

Постановка диагнозов на ранних

этапах заболевания и прогнозы реакции на терапию являются не меньшими приоритетами, но, похоже, тут меньше практических предложений. Все факторы риска слишком редки и являются недостаточно мощными предикторами психоза, чтобы иметь большое диагностическое значение для, в основном, здоровых людей, независимо от этических вопросов вовлеченных в прогностическое генетическое тестирование, и возможного назначения непроверенного лечения большому числу людей за годы до того, как некоторые из них заболеют. Ранняя диагностика становится более практически и этически эффективной ближе ко времени начала болезни, при тяжести симптомов, расстройстве мышления, шизотипии, употреблении гашиша, когда сканирование мозга вновь выглядит многообещающе. Однако, по меньшей мере, спорный вопрос, в какой степени предиктивный тест для шизофрении, или, он же для выявления реакции на прием нейролептиков будет использоваться, даже если предикторы сильны, учитывая ограниченные ресурсы для раннего вмешательства, ограниченный выбор доступного в настоящее время лечения и отсутствие доступности визуализации и генетических технологий в большинстве случаев в клинических условиях, даже в так называемых развитых странах.

Еще более важным, чем специфика, на данном этапе является общий подход. Принципиально важным аспектом диагностических исследований, о котором часто забывают, является необходимость надежной проверки предложенных диагностических критериев при помощи второй независимой и желательно аналогично большой группы, не знающей о диагностике. Поскольку подходящие модели множества различных переменных всегда выступают "оптимистичным образом", или "переподогнаны" под данные модели развития, необходима перекрестная проверка на независимых образцах, для контроля за нестандартностью моделирования. Нам не известны какие-либо примеры, когда это было бы сделано в действительно независимой группе для любого из упомянутых нами выводов. Для этого необходимы круп-

номасштабные клинические исследования, которые могут потребовать поддержки различных информационных подходов, в том числе вычислительной модели мозга / ума, баз данных — нормативной и болезни, для сравнения, многомерных алгоритмов прогнозирования и т.д. (152-153). Многоуровневые модели, в том числе нейробиологическая, социобиографическая, и переменные окружающей среды могут увеличить точность прогнозирования, но каждая дополнительная сфера также привносит потенциальные колебания в соответствии с настройками исследования, уровнями внешней и межэкспертной надежности, а также повышает риск ошибки исключения.

Самым большим камнем преткновения, с которым клинические исследования могут столкнуться в попытках создания таких исследований и изменений диагностической практики в психиатрии, являются опасения насчет того, насколько уверенными можно быть относительно этиологического фактора риска или патофизиологического механизма и его специфичности, прежде чем их можно будет использовать в качестве средства диагностики или теста. Это, конечно, законный вопрос, но он упускает ключевой момент, по крайней мере, с клинической точки зрения, независимо от того, присутствует или отсутствует маркер, человек воспринимает это за гранью пороговой величины, где диагностика или какая-то стратегия лечения, которая за ней следует, принесет пользу. Установление необходимых мер и пороговых величин потребует официальных исследований самих по себе. Клиницисты должны принимать участие в больших простых исследованиях с целью определения клинически наиболее полезных симптомов и признаков, и тестов. Так работает медицина и, с помощью дополнительных исследований, продвигается вперед. Это путь, по которому психиатрия должна пойти, если мы хотим начать использовать объективные показатели, чтобы сформировать психиатрическую классификацию и практику. Будущее психиатрии как медицинской дисциплины может зависеть от этого.

Список литературы

1. Kendell RE. The role of diagnosis in psychiatry. Oxford: Blackwell, 1975.
2. Kendell RE, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003;160:4-12.
3. Alarcyn RD. Culture, cultural factors and psychiatric diagnosis: review and projections. *World Psychiatry* 2009; 8: 131-9.
4. Fulford KW, Broome M, Stanghellini G et al. Looking with both eyes open: fact and value in psychiatric diagnosis? *World Psychiatry* 2005;4:78-86.
5. Kraepelin E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Leipzig: Barth, 1896.
6. Bleuler E. *Dementia praecox, or the group of schizophrenias*. New York: International University Press, 1911.
7. Cannon M, Jones P. Schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60: 604-13.
8. Murray RM, Jones PB, Susser E et al (eds). *The epidemiology of schizophrenia*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
9. Lawrie SM, Johnstone EC, Weinberger DR. *Schizophrenia: from neuroimaging to neuroscience*. Oxford: Oxford University Press, 2004.
10. Gottesman II. *Schizophrenia genesis: the origins of madness*. New York: Freeman Press, 1991.
11. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. New York: Little Brown, 1987.
12. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH et al. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*, 2nd ed. Boston: Little Brown, 1991.
13. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS et al. *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
14. Lawrie SM, McIntosh AM, Rao S. *Critical appraisal for psychiatry*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
15. Kitchens JM. Does this patient have an alcohol problem? *JAMA* 1994;272:1782-7.
16. Holsinger T, Deveau J, Boustani M et al. Does this patient have dementia? *JAMA* 2007;297:2391-404.
17. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. New York: Academic Press, 1988.
18. Bell V, Halligan PW, Ellis HD. Diagnosing delusions: a review of inter-rater reliability. *Schizophr Res* 2006;86:76-9.
19. Goldman D, Hien DA, Haas GL et al. Bizarre delusions and DSM-III-R schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:494-9.
20. Crichton P. First-rank symptoms or rank-and-file symptoms? *Br J Psychiatry* 1996;169:537-40.
21. Peralta V, Cuesta MJ. Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia. Comparative study between schizophrenic and non-schizophrenic psy-

- chotic disorders. *Br J Psychiatry* 1999;174:243-8.
22. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia: "just the facts". What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008;102:1-18.
 23. Fogelson DL, Nuechterlein KH, Asarnow RF et al. Validity of the family history method for diagnosing schizophrenia, schizophrenia-related psychoses, and schizophrenia-spectrum personality disorders in first-degree relatives of schizophrenia probands. *Schizophr Res* 2004; 68:309-17.
 24. Goldstein JM, Buka SL, Seidman LJ et al. Specificity of familial transmission of schizophrenia psychosis spectrum and affective psychoses in the New England family study's high-risk design. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:458-67.
 25. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995;167:786-93.
 26. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetrical complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
 27. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12-24.
 28. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 2005;19:187-94.
 29. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
 30. Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry* 2008;7:68-71.
 31. Tramir MR, Carroll D, Campbell FA et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323:16-21.
 32. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML et al. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2007;89:72-85.
 33. Sommer I, Ramsey N, Kahn R et al. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2001;178: 344-51.
 34. Bramon E, Walshe M, McDonald C et al. Dermatoglyphics and schizophrenia: a meta-analysis and investigation of the impact of obstetric complications upon a-b ridge count. *Schizophr Res* 2005; 75:399-404.
 35. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 2005;31:962-77.
 36. Chan RC, Xu T, Heinrichs RW et al. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* (in press).
 37. Chan RC, Xu T, Heinrichs RW et al. Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:889-96.
 38. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-45.
 39. Meshulam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP et al. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009;23:315-36.
 40. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2008;165:579-87.
 41. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:532-42.
 42. Aleman A, Hijman R, de Haan EH et al. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;156: 1358-66.
 43. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM et al. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39:889-905.
 44. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cogn Neuropsychiatry* 2005;10: 1-33.
 45. Hoekert M, Kahn RS, Pijnenborg M et al. Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2007;96:135-45.
 46. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;109:1-9.
 47. Reichenberg A, Weiser M, Rapp MA et al. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: intellectual decline and risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1297-304.
 48. Kelly C, Sharkey V, Morrison G et al. Nithsdale Schizophrenia Surveys. 20. Cognitive function in a catchment-area-based population of patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177: 348-53.
 49. Al-Uzri MM, Reveley MA, Owen L et al. Measuring memory impairment in community-based patients with schizophrenia. Case-control study. *Br J Psychiatry* 2006;189:132-6.
 50. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr Bull* 2010;36:36-42.
 51. Stefanopoulou E, Manoharan A, Landau S et al. Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 2009;21:336-56.
 52. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry* 2009; 195:475-82.
 53. Keefe RSE, Easley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 2005;57:688-91.
 54. Keefe RS. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry* 2008; 7:22-8.
 55. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD et al. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 2004; 68:283-97.
 56. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1187-92.
 57. Ng MY, Levinson DF, Faraone SV et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2009;14:774-85.
 58. Munafo MR, Atwood AS, Flint J. Neuregulin 1 genotype and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:9-12.
 59. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet* 2008;40:1053-5.
 60. St. Clair D, Blackwood D, Muir W et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 1990;336:13-9.
 61. Bassett AS, Scherer SW, Brzustowicz LM. Copy number variations in schizophrenia: critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. *Am J Psychiatry* (in press).
 62. Laxhan SE, Kramer A. Schizophrenia genomics and proteomics: are we any closer to biomarker discovery? *Behav Brain Funct* 2009;5:2.
 63. Stober G, Ben-Shachar D, Cardon M et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10:127-55.
 64. Taurines R, Dudley E, Grassl J et al. Proteomic research in psychiatry. *J Psychopharmacol* (in press).
 65. Wiesmann M, Wandering KP, Missler U et al. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1999;45:1508-11.
 66. Rothermundt M, Missler U, Arolt V et al. Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology. *Mol Psychiatry* 2001; 6:445-9.
 67. Rothermundt M, Falkai P, Ponath G et al. Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. *Mol Psychiatry* 2004;9:897-9.
 68. Tan Y, Luo X, Yang F et al. Elevated serum S100B protein in first-episode drug-naïve Chinese patients with schizophrenia. *Schizophr Res* (in press).
 69. Potvin S, Stip E, Sepehry AA et al. Inflammatory cytokine alterations in schizo-

- phrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* 2008;63:801-8.
70. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-57.
71. Zureick JL, Meltzer HY. Platelet MAO activity in hallucinating and paranoid schizophrenics: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 1988;24:63-78.
72. Heinrichs RW. Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:379-94.
73. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN et al. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008. Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008;106:89-107.
74. Suddath RL, Christison GW, Torrey EF et al. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 1990;322: 789-94.
75. Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 1998;172:110-20.
76. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:16-25.
77. Davidson L, Heinrichs RW. Quantification of brain imaging findings on the frontal and temporal lobes in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2003;122: 69-87.
78. Lawrie SM, McIntosh AM, Hall J et al. Brain structure and function changes during the development of schizophrenia: the evidence from studies of subjects at increased genetic risk. *Schizophr Bull* 2008;34:330-40.
79. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D et al. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;195:194-201.
80. Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;117: 1-12.
81. Davatzikos C, Shen D, Gur RC et al. Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a spatially complex set of focal abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1218-27.
82. Kawasaki Y, Suzuki M, Kherif F et al. Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage* 2007;34:235-42.
83. Takayanagi Y, Kawasaki Y, Nakamura K et al. Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34:10-7.
84. Pohl KM, Sabuncu MR. A unified framework for MR based disease classification. *Inf Process Med Imaging* 2009;21:300-13.
85. Zakzanis KK, Heinrichs RW. Schizophrenia and the frontal brain: a quantitative review. *J Int Neuropsychol Soc* 1999;5:556-66.
86. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005; 25:60-9.
87. Achim AM, Lepage M. Episodic memory-related activation in schizophrenia: metaanalysis. *Br J Psychiatry* 2005;187:500-9.
88. McIntosh AM, Whalley HC, McKirdy J et al. Prefrontal function and activation in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:378-84.
89. Hall J, Whalley HC, Marwick K et al. Hippocampal function in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2010; 40:761-70.
90. Calhoun V, Maciejewski P, Pearlson G et al. Temporal lobe and "default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Human Brain Mapp* 2008; 29:1265-75.
91. Shen H, Wang L, Liu Y et al. Discriminative analysis of resting-state functional connectivity patterns of schizophrenia using low dimensional embedding of fMRI. *Neuroimage* 2010;49:3110-21.
92. Yoon JH, Tamir D, Minzenberg MJ et al. Multivariate pattern analysis of functional magnetic resonance imaging data reveals deficits in distributed representations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 64:1035-41.
93. Zakzanis KK, Hansen KT. Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res* 1998; 2:201-6.
94. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III — the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549-62.
95. Bose SK, Turkheimer FE, Howes OD et al. Classification of schizophrenic patients and healthy controls using [18F] fluorodopa PET imaging. *Schizophr Res* 2008;106:148-55.
96. Boutros NN, Arfken C, Galderisi S et al. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;99:225-37.
97. Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P et al. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;70:315-29.
98. Umbricht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;76:1-23.
99. Kojima T, Matsushima E, Ohta K et al. Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia: a WHO multicenter study. *Schizophr Res* 2001; 52:203-13.
100. Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E et al. Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia: a large sample study using a newly developed digital computerized system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259:186-94.
101. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE et al. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1053-8.
102. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. Association between nonpsychotic psychiatric diagnoses in adolescent males and subsequent onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:959-64.
103. Lewis G, David AS, Malmberg A et al. Non-psychotic psychiatric disorder and subsequent risk of schizophrenia. Cohort study. *Br J Psychiatry* 2000;177:416-20.
104. Klosterkutter J, Hellmich M, Steinmeyer EM et al. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:158-64.
105. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP et al. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* 2004;67:131-42.
106. Ott SL, Allen J, Erlenmeyer-Kimling L. The New York High-Risk Project: observations on the rating of early manifestations of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001;105:25-7.
107. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European Prediction Of Psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:241-51.
108. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A et al. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res* 2003;60: 239-58.
109. Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P et al. Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh high-risk study. *Br J Psychiatry* 2005;186:18-25.
110. Tarbox SI, Pogue-Geile MF. Development of social functioning in preschizophrenia children and adolescents: a systematic review. *Psychol Bull* 2008;134:561-83.
111. Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA et al. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1416-22.
112. Michie PT, Kent A, Stienstra R et al. Phenotypic markers as risk factors in schizophrenia: neurocognitive functions. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34(Suppl.): S74-85.
113. Lawrie SM, Byrne M, Miller P et al. Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;178:524-30.
114. Whyte MC, Brett C, Harrison LK et al. Neuropsychological performance over time in people at high risk of developing schizophrenia and controls. *Biol Psychiatry* 2006;59:730-9.
115. Pukrop R, Klosterkutter J. Neurocognitive indicators of clinical high-risk states for psychosis: a critical review of the evidence. *Neurotox Res* (in press).
116. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*

- 2008;65:28-37.
117. Hall J, Whalley HC, Job DE et al. A neuregulin 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms. *Nat Neurosci* 2006;9:1477-8.
118. McIntosh AM, Baig BJ, Hall J et al. Relationship of catechol-O-methyl-transferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 2007;61:1127-34.
119. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117-27.
120. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003;361:281-8.
121. Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J et al. Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr Res* 2008;106:108-14.
122. Sun D, Phillips L, Velakoulis D et al. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr Res* 2009;108:85-92.
123. Job DE, Whalley HC, Johnstone EC et al. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *NeuroImage* 2005;25:1023-30.
124. Schobel SA, Lewandowski NM, Corcoran CM et al. Differential targeting of the CA1 subfield of the hippocampal formation by schizophrenia and related psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66: 938-46.
125. Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:700-12.
126. Job DE, Whalley HC, McIntosh AM et al. Grey matter changes can improve the prediction of schizophrenia in subjects at high risk. *BMC Medicine* 2006;4:29.
127. Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P et al. Neuroimaging predictors of transition to psychosis — A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* (in press).
128. Harris JM, Moorhead TW, Miller P et al. Increased prefrontal gyrification in a large high-risk cohort characterizes those who develop schizophrenia and reflects abnormal prefrontal development. *Biol Psychiatry* 2007;62:722-9.
129. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:544-9.
130. Perkins DO, Gu H, Boteva K et al. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1785-804.
131. Schennach-Wolff R, Seemüller FH, Mayr A et al. An early improvement threshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010;196:460-6.
132. Leucht S, Busch R, Kissling W et al. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:352-60.
133. Derks EM, Fleischhacker WW, Boter H et al. Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse? *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:176-80.
134. Gaebel W, Riesbeck M, von Wilmsdorff M et al. Drug attitude as predictor for effectiveness in first-episode schizophrenia: results of an open randomized trial (EUFEST). *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:310-6.
135. Stone JM, Raffin M, Morrison P et al. The biological basis of antipsychotic response in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2010; 24:953-64.
136. Bertolino A, Caforio G, Blasi G et al. Interaction of COMT (Val(108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1798-805.
137. Arranz MJ, Munro J, Sham P et al. Metaanalysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998;32:93-9.
138. Hwang R, Zai C, Tiwari A et al. Effect of dopamine D₃ receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. *Pharmacogenomics J* 2010;10:200-18.
139. Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D₂ receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* (in press).
140. Friedman L, Lys C, Schulz SC. The relationship of structural brain imaging parameters to antipsychotic treatment response: a review. *J Psychiatry Neurosci* 1992;17:42-54.
141. Lawrie SM, Ingle GT, Santosh CG et al. Magnetic resonance imaging and single photon emission tomography in treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1995; 167:202-10.
142. Kapur S, Zipursky R, Jones C et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:514-20.
143. Itil TM, Shapiro D, Schneider SJ et al. Computerized EEG as a predictor of drug response in treatment resistant schizophrenics. *J Nerv Ment Dis* 1981; 169:629-37.
144. Galderisi S, Mucci A, Mignone ML et al. CEEG mapping in drug-free schizophrenics. Differences from healthy subjects and changes induced by haloperidol treatment. *Schizophr Res* 1991;6: 15-23.
145. Czobor P, Volavka J. Pretreatment EEG predicts short-term response to haloperidol treatment. *Biol Psychiatry* 1991; 30:927-42.
146. Czobor P, Volavka J. Level of haloperidol in plasma is related to electroencephalographic findings in patients who improve. *Psychiatry Res* 1992;42: 129-44.
147. Galderisi S, Maj M, Mucci A et al. QEEG alpha 1 changes after a single dose of high-potency neuroleptics as a predictor of short-term response to treatment in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994;35:367-74.
148. Moore NC, Tucker KA, Brin FB et al. Positive symptoms of schizophrenia: response to haloperidol and remoxipride is associated with increased alpha EEG activity. *Hum Psychopharmacol* 1997; 12:75-80.
149. Kendell RE, Brockington IF. The identification of disease entities and the relationship between schizophrenic and affective psychoses. *Br J Psychiatry* 1980; 137:324-31.
150. Kendell RE. Diagnosis and classification of functional psychoses. *Br Med Bull* 1987;43:499-513.
151. Nierenberg AA, Feinstein AR. How to evaluate a diagnostic marker test. Lessons from the rise and fall of dexamethasone suppression test. *JAMA* 1988;259:1699-702.
152. Guo Y, DuBois Bowman F, Kilts C. Predicting the brain response to treatment using a Bayesian hierarchical model with application to a study of schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2008;29:1092-109.
153. Lin CC, Wang YC, Chen JY et al. Artificial neural network prediction of clozapine response with combined pharmacogenetic and clinical data. *Comput Methods Programs Biomed* 2008;91:91-9.

В поисках “биологического теста” для диагностики “шизофрении”: не ищем ли мы отвлекающий маневр?

SHITIJ KAPUR

King's College London, Institute of Psychiatry,
De Crespigny Park, London, SE5 8AF, UK

Развитие остальной медицины показало нам, что способности диагностики к предсказанию результатов лечения и прогнозам, как правило, улучшаются при появлении надежного биологического теста. Общее лечение “сердечной недостаточности” было довольно неэффективным, когда одно и то же лечение использовалось для всех форм сердечной недостаточности, в то время как точное диагностирование клапанной дисфункции, миокардита и ишемической болезни сердца привели к более надежному лечению, лучшим результатам и лучшим возможностям их прогнозирования. В биологической психиатрии это было несбыточной мечтой, и Лоури и соавт. тщательно и систематически проанализировали, как далеко мы продвинулись в реализации этого в шизофрении.

Их статья предлагает детальный обзор данных о факторах риска, клинических признаках и симптомах, генетике, маркерах на основе анализов крови и “маркеров” визуализации с учетом их чувствительности, специфичности и прогностической ценности. В статье достигнуты две важные цели. Это продуманный синтез доказательств, представленных с точки зрения их чувствительности, специфичности и отношения правдоподобия. Более того, привлекая внимание к отсутствию полезных клинических биологических тестов, статья напоминает нам о путешествии в будущее. Приветствую усилия авторов, я задаюсь вопросом, оправдан ли еще в настоящее время поиск биологического “теста” в психиатрии так же, как это делается в остальной медицине?

Путь “тестов” оценивается в остальной медицине по отношению к “золотому стандарту”. Простой анализ крови часто используется вместо окончательного патологического ди-

агноза. Простая запись ЭКГ используется вместо комплексной инвазивной ангиографии. Таким образом, в медицине индексы чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия и т.д. основаны на соотношении нового теста с окончательным “золотым стандартом”. Ни один тест не может быть лучше “золотого стандарта”. Но что сегодня может быть “золотым стандартом” для диагностики шизофрении? Это должно было бы быть DSM или МКБ (1). Другого выбора не существует. Учитывая, что нынешние и будущие метки DSM / МКБ — это эмпирические и прагматические наборы клинических симптомов, поиск биологических показателей для прогнозирования этого разнородного набора симптомов является сомнительным.

Второй серьезной проблемой в настоящее время является “искусственность” текущих данных с клинической точки зрения. Существующие данные в области генетики, визуализации и биологических маркеров шизофрении были собраны в результате обследования людей, которые полностью и однозначно соответствуют классическим критериям DSM и обычно противопоставляются совершенно здоровым, можно сказать, “избыточно” нормальным добровольцам (2). Каковы проблемы с разграничением двух таких людей? классическую шизофрению легко отличить от абсолютной нормальности даже неподготовленному наблюдателю. Реальной проблемой в клинической практике является дифференцировка «почти-психотических депрессивно-выглядящих людей» от «почти-депрессивных психотически-себя-ведущих» и четкое отнесение одних случаев к большой депрессии, а других — к шизофрении (если что-то из этого имеет более глубокий смысл - см. о проблеме золотого стандарта выше). Очень мало подобных исследований предпринимается в настоящее время. И поэтому лю-

бая прогностическая ценность, извлеченная из текущих данных, отделяющих классическую болезнь от абсолютной нормальности, искусственно завышена.

Таким образом, мы находимся в парадоксе, называемом в логике Catch-22. Пока у нас нет золотого стандарта, мы вряд ли сможем найти осмысленные биологические тесты. И пока у нас не будет лучшего биологического понимания, мы не сможем переопределить болезни, чтобы сделать этот стандарт более аргументированным. аков же выход?

Решение заключается в стремлении к биологическому определению “подтипов”. Существует мало надежды или цели заменить хорошо разработанный и относительно стандартизованный метод клинической диагностики шизофрении (на разработку которого ушло 100 лет) биологическим тестом ad hoc, имеющим ограниченное клиническое значение. Это было бы слишком деструктивным и принесло бы мало пользы. Таким образом, DSM-5 и МКБ-11 продолжают традиции своих предшественников (1). В то же время, что биологической психиатрии следует искать, так это биологические тесты, которые могут или улучшить выбор лечения, или предсказать дифференциальный прогноз. Это требует изменения в нашем исследовании. Упор больше не делается на поиске биологических различий по отношению к сверхнормальной контрольной группе. Основное внимание уделяется прогнозированию в рамках феноменологически определенного диагноза. Таким образом, я могу предвидеть встречу с новым пациентом, диагностику его/ее на наличие шизофрении по DSM-6/МКБ-12, а затем сообщение ему/ей: «У вас есть шизофрения “гипофронтального” подтипа, и это означает, что вы не будете реагировать на стандартные нейролептики, поэтому давайте начнем вместо этого с клозапина»; или встречу с

еще одним молодым человеком, которому скажу: «У вас шизофрения с “сохранившейся организующей функцией”, мы находим, что при этом подтипе прием антипсихотических препаратов может быть прекращен по истечении двух лет, при условии активного участия в когнитивно-бихевиоральной терапии».

Какую рыбу вы поймаете — в основном, это зависит от того, где вы рыбачите. Вместо того, чтобы сосре-

доточиться на сравнении шизофрении с нормальной контрольной группой путем биологических тестов, что чрезвычайно рядом таксономических (количественных против категориальных) и практических проблем, давайте использовать зонтичный диагноз и его “подтипы”. И давайте судить игру эмпирически — пусть тест, который лучше всего усовершенствует или лучше предсказывает реальные результаты пациентов, выиграет приз.

Список литературы

1. Kupfer DJ, Regier DA, Kuhl EA. On the road to DSM-V and ICD-11. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl. 5):2-6.
2. Kruesi MJP, Lenane MC, Hibbs ED et al. Normal controls and biological reference values in child psychiatry: defining normal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:449-52.

Диагностические признаки шизофрении: действительно ли мы знаем, что ищем?

STEPHEN J. WOOD^{1,2}

ALISON R. YUNG³

¹School of Psychology, University of Birmingham, Edgbaston, UK

²Melbourne Neuropsychiatry Centre, Department of Psychiatry, University of Melbourne and Melbourne Health, Australia

³Orygen Youth Health Research Centre, University of Melbourne, Australia

Лоури и соавт. написали вдумчивый обзор ситуации с диагностическими признаками шизофрении, охватывающий факторы эпидемиологического риска, соматические признаки, нейрокогнитивные и нейровизуальные характерные признаки и генные или протеиновые биомаркеры. Так или иначе, за множеством данных лежат четыре незадаанных вопроса, ответы на которые принципиальны для успеха любой попытки улучшить диагностику.

Что есть болезнь, которую мы пытаемся диагностировать? В наши дни среди исследователей стало распространенным предположение, что шизофрения не является в действительности единым недугом, а с большей вероятностью является группой расстройств, между которыми делятся синдромные характеристики. Краткое исследование ряда нейропсихиатрических расстройств демонстрирует, что диагностически они

могут быть неотличимы от шизофрении. Например, единственным проявлением болезни Ниманна-Пика типа C на начальном этапе может быть психоз (1), а может метахроматическая лейкодистрофия (2). При этом их генетические основания совершенно различны, и, объединив их под названием «психотические расстройства», мы всего лишь добавим лишний шум к нашему поиску диагностических маркеров. Правда, пусть и банальная, заключается в том, что ясное определение того, что мы пытаемся диагностировать, является ключевым.

Должны ли различные признаки шизофрении рассматриваться раздельно? Лоури с соавторами отмечают, что нынешний золотой стандарт диагностики «шизофрении» «размыт». Альтернативный подход к диагностике «шизофрении» — это «деконструкция» синдрома (3,4). Это необходимо для того, чтобы рассмотреть различные признаки «болезни» и изучить факторы риска, признаки, течение болезни, ее исход и лечение. Например, на первичном уровне позитивные и негативные психотические симптомы могут рассматриваться раздельно. Это, возможно, слишком упрощенное деление. Позитивные симптомы скорее гетерогенны по происхождению и последствиям и

могут быть разделены на три (причудливый опыт, маниакальное воображение и магическое мышление (5), четыре (предыдущие три плюс ненормальность восприятия) и даже пять факторов (в основном предыдущие четыре, но с магическим воображением, разделенным на паранормальные убеждения и бред величия). Эти позитивные симптомы скорее связаны различным образом с другими психопатологическими признаками различного происхождения и, следовательно, у них различные факторы риска, признаки и течение. Недавно было открыто, что негативные симптомы и концептуальная дезорганизация возникают параллельно в сообществах, обеспечивающих основания для подобного сближения. Это открытие опирается на предшествующие работы, долгое время предполагающие, что существует «развитие мозга» или «ядерный синдром», для которого характерны раннее возникновение, мужской пол носителей и нарушение когнитивных функций (6), имеющий более неблагоприятный прогноз функционального восстановления, чем «шизофрения» без этих особенностей. Киркпатрик с коллегами рассматривали этот синдром, дополненный выраженным отсутствием воли, как дефицитарный (7). Именно на базе этих размышле-

ний и данных Рабочая группа по психозам омитета DSM-5 планирует протестировать ряд параметров, включая галлюцинации, бред, дезорганизацию, ограниченный аффект, безволие, расстройства восприятия, тревогу, депрессию и мании (8). Эти параметры могут впоследствии стать целями для исследований и разработки лечения (8). Может быть также, что люди, у которых в данный момент диагностирована «шизофрения», нуждаются в различном лечении, в зависимости от связанной выраженности каждого из параметров, что может быть более точным индикатором лежащей в основе патологии, чем простое диагностирование «шизофрении». Повальное назначение антипсихотиков и, возможно, когнитивно-бихевиоральной терапии, может быть приемлемо не для всех. Например, некоторые индивидуумы с наблюдаемой «шизофренией», но без выраженных патологий, связанных с нарушениями развития ЦНС, могут быть излечены без применения антипсихотических препаратов (9).

На какой стадии болезни мы пытаемся ее диагностировать? Шизофрения не выглядит одинаково в течение своих стадий. Лоури и соавт. предлагают хороший обзор попыток раннего диагностирования, хотя во многих из исследований, которые они цитируют, шизофрения не является конечным результатом. Например, многие из клинических исследований высокого риска (включая наше собственное) используют переход к «психозу» как конечный объект интереса (10).

Наконец, принципиальным вопросом для психиатрического сообщества

в целом является следующий: какова разница в случае диагностирования шизофрении? Влияет ли это на лечение или прогнозы? Пациент с позитивными психотическими симптомами в отсутствие очевидной непосредственной причины (такой как приступ или недавнее применение медикаментов), вероятно, будет лечиться с самого начала с применением маленьких доз антипсихотиков, и, возможно, подвергаться психологическому воздействию, такому, как когнитивно-бихевиоральная терапия. Поставлен или нет этому пациенту диагноз «шизофрения» — этот изначальный режим лечения, скорее всего, не изменится. Точно так же диагноз «шизофрения» (по крайней мере, полученный после небольшого периода болезни) не является достаточным условием для прогнозов. Излечение так же часто, как и пересмотр диагноза.

Цель Лоури и соавт. похвальна — быть в состоянии более точно диагностировать шизофрению, используя весь клинический арсенал, от анализа крови и нейровизуализации до выяснения анамнеза и физического осмотра. Однако такой подход обречен без первоначального определения природы болезни, объема расхождения диагностических признаков и связи диагноза с лечением и прогнозами.

Благодарность

С. Дж. Вуд был удостоен премии карьерного роста в области клинических исследований Национального совета по здравоохранению и медицинским исследованиям (NHMRC). А.Р. Янг является лауреатом премии Стар-

шего исследовательского содружества NHMRC.

Список литературы

1. Walterfang M, Fietz M, Fahey M et al. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:158-70.
2. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy: insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol* 1992;49:401-6.
3. Van Os J, Tamminga CA. Deconstructing psychosis. *Schizophr Bull* 2007;33:861-2.
4. Allardyce J, Gaebel W, Zielasek J et al. Deconstructing Psychosis conference February 2006: the validity of schizophrenia and alternative approaches to the classification of psychosis. *Schizophr Bull* 2007;33:863-7.
5. Yung AR, Nelson B, Baker K et al. Psychotic-like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43:118-28.
6. Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ et al. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992;18:319-32.
7. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE et al. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* Carpenter WT. Conceptualizing schizophrenia through attenuated symptoms in the population. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1013-6.
9. Francey S, Nelson B, Thompson A et al. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis: a reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophr Res* 2010;119:1-10.
10. Yung AR, Thompson A, Nelson B et al. The psychosis threshold in Ultra High Risk (prodromal) research: is it valid? *Schizophr Res* 2010;120:1-6.

Есть ли шизофрения, чтобы ее диагностировать?

MICHAEL J. OWEN

MRC Centre in Neuropsychiatric Genetics and Genomics, and Neuroscience and Mental Health Research Institute, University of Cardiff, UK

Лоури и соавт. представляют полезный обзор диагностического процесса и потенциальное применение ряда различных биологических параметров в различных условиях: диагностики, ранней диагностики и прогноза эффекта лечения. Они пришли к выводу, что ряд мер имеет потенциал для увеличения точности клинического подхода в психиатрии и диагностической точности. Хотя я согласен со многим из того, что они написали и разделяю их озабоченность демедикализацией психиатрии, у меня есть одно главное опасение: я не убежден, что мы можем быть уверены в том, что «шизофрения» является допустимым и объективно существующим диагнозом.

Поскольку мы все еще в значительной степени невежественны относительно лежащего в основе шизофрении и других тяжелых психических расстройств патогенеза, мы вынуждены полагаться на диагностический процесс, который в основном описателен и синдроматичен, с категориями расстройств, которые весьма неоднородны и накладываются друг на друга. Ответ Лоури и соавт. на это заключается в предположении, что мы должны искать биологические валидаторы шизофрении, которые могут быть использованы, чтобы отличить ее от других расстройств. Но это предполагает, что первичная концепция дихотомии (двойственности) функциональных психозов репина была правильной. Что если базовая структура различна? Возможно, есть много шизофрений или, может быть, проще рассматривать функциональные психозы в пространственной проекции (1-3).

В последние три года приложение новых геномных подходов к таким расстройствам, как шизофрения, би-

полярные расстройства, аутизм и синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) породило ряд важных новых идей. Вкратце их можно представить как увеличение доказательств того, что шизофрения и биполярное расстройство имеют общие аллели риска (4) и что конкретные субмикроскопические делеции и дупликации сегментов ДНК, известные как варианты количества копий (ВК), провоцируют риск развития шизофрении и других расстройств нервной системы, таких, как аутизм, СДВГ, эпилепсия и умственная отсталость (4,5).

Эти данные не только ставят под сомнение этиологическую основу современных диагностических категорий, но и, параллельно с доказательством в пользу частого совместного возникновения заболеваний (которая часто затемняется применением при исследованиях жестких диагностических категорий), подсказывают, что мы должны рассматривать функциональные психозы в качестве членов группы родственных и накладываются друг на друга синдромов, которые частично являются результатом генетических комбинаций и экологических воздействий на развитие мозга и связаны с конкретными и общими нарушениями когнитивной функции. Эти результаты также подсказывают, что многие биологические и психологические корреляты расстройств не будут четко укладываться в диагностические категории и, следовательно, их полезность для диагностики сомнительна, по крайней мере, там, где текущие критерии взаимосвязаны. Более того, они предполагают, что простой категорический подход к диагностике не может охватить существующую комплексность и что другие модели могут быть более полезными для исследований и клинической практики (3).

На мой взгляд, поиск механистической основы психических расстройств в ближайшем и обозримом будущем должен быть сосредото-

чен на двух различных областях. Во-первых, мы должны стремиться к уточнению нашего понимания основных психопатологических синдромов/аспектов, таких, как психоз, негативные симптомы, ухудшение настроения и когнитивные нарушения, которые встречаются в различных комбинациях в наших диагностических категориях (3). Это должно включать в себя подробные когнитивные и нейрокогнитивные исследования. Это даст нам лучшие и более объективные параметры в психопатологии, позволяющие обеспечивать целевую терапию и более эффективно измерять результат, а также даст нам более полное представление о том, как эти синдромы могли возникнуть. Во-вторых, нам нужно охарактеризовать эти синдромы/параметры на уровне клеточной и нейронной функции, фокусируясь на биологических системах, вовлеченных в генетические и другие биологические исследования. Эта работа должна будет включить клеточные и животные модели, а также изучение эндофенотипов, которые связаны с фундаментальной нейронной и системной функцией.

Сочетание этих подходов, направленных сверху вниз и снизу вверх, может, в конечном итоге, позволить проследить связи между лежащей в основе биологией, экологическими факторами и проявлением психопатологии. В то же время, я бы сказал, что, по крайней мере, до тех пор, пока исследования связаны, мы должны меньше беспокоиться о том, как мы распределяем пациентов по конкретным диагностическим группам, и больше об определении фенотипов, соответствующих конкретным гипотезам, которые мы проверяем. В клинической практике, возможно, мы также должны признать, что чаще лечим такие синдромы, как психоз, депрессия и нестабильность настроения, чем нозологические диагнозы, и сосредотачиваться больше на улучшении способов их определения, чем на улучшении способов сортировки

пациентов по категориям, которые, по всей вероятности, не отражают истинной сущности лежащих в основе расстройств.

Список литературы

1. Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. Br

- J Psychiatry 2005;186:364-6.
2. Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. World Psychiatry 2007;6:84-91.
3. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. Br J Psychiatry 2010;196:92-5.
4. Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Suggestion of roles for both common and

rare risk variants in genome-wide studies of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2010;67:667-73.

5. Williams NM, Zaharieva I, Martin A et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. Lancet 2010;376:1401-8.

Биомаркеры в шизофрении: мы должны заново построить «Титаник»

**MATCHERI S. KESHAVAN,
ROSCOE BRADY**

Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Massachusetts Mental Health Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Лоури и соавт. приложили внушительные усилия к тому, чтобы подвести итоги применения ряда текущих клинических и нейробиологических показателей, которые могут служить потенциальными объективными диагностическими и прогностическими маркерами и, в перспективе, изменить направление будущих клинических, терапевтических и патофизиологических исследований шизофрении. Они утверждают, что замена текущих диагностических критериев для этой болезни другим набором субъективных критериев была бы сопоставима с перестановкой шезлонгов на палубе «Титаника». Мы не можем больше соглашаться и верить, что мы должны смотреть, как «Титаник» спасет сам себя. Главной задачей при разработке биомаркеров диагностического значения являются ограничения, накладываемые современными диагностическими и классификационными подходами. Хотя современные диагностические подходы с очевидностью повысили надежность диагнозов за счет регулярного пересмотра диагностического и статистического руководства по психическим болезням, достоверность

существования таких расстройств, как шизофрения, остается под вопросом.

Во-первых, содержательная валидность конструкции шизофрении серьезно ограничивается существенной неоднородностью расстройства в перекрещивающихся изложениях, нейробиологических характеристиках, а также вовлеченных этиологических факторах (1). Обычным делом в литературе о шизофрении являются ссылки авторов на неоднородность как на объяснение противоречивых результатов. Гетерогенность следует рассматривать как проблему, которую необходимо решить, а не как объяснение или решение; это серьезнейшая причина для того, чтобы пересмотреть устоявшуюся и неадекватную концепцию сущности этой болезни (2).

Прогностической валидности шизофрении как конструкции мешает тот факт, что длительное течение этой болезни существенно варьируется (3-5) в качестве реакции на различные виды лечения (6). Более того, дискриминантная валидность шизофрении ограничена размытостью границ между ней и другими основными расстройствами, такими, как биполярное расстройство. Наложение этих нарушений наблюдается в нейробиологии, генетике, симптоматологии, а также в результатах лечения, являясь основным вызовом вековой позиции репелина, считавше-

го их разными расстройствами (7). В центре этой дискуссии находится основное понятие сущности шизоаффективного расстройства, сочетающего черты обоих заболеваний. Психические расстройства, как правило, не соответствуют проверенному временем правилу, что совокупности симптомов (синдромы) должны иметь специфическую патологию, которая должна приводить к специфической этиологии. В этой ситуации Робинс и Гузе (8) предложили четыре принципа для постановки достоверного психиатрического диагноза. Они включают необходимость в легко различимых признаках в феноменологии, течении болезни, истории семьи и биологии. Шизоаффективное расстройство не отвечает этим критериям, поскольку его характерные признаки пересекаются с шизофренией и биполярным расстройством в каждой из этих областей (6,9). Зона взаимодействия между шизофренией и диапазоном «здоровья» также неотчетлива, что приводит к появлению промежуточных синдромов шизотипического и кратковременного психотического расстройства.

Более распространенным является мнение, что патофизиологическая неоднородность шизофрении может быть разрешена путем изучения независимых семей с промежуточными фенотипами, которые проводятся сквозь структурную, функциональ-

ную, нейрохимическую и молекулярную сферу и включаются в схему психопатологических параметров, но не зависят от диагностических категорий. Поскольку существует прогресс в движении к обеим этим целям, не исключено, что нынешняя сущность шизофрении будет деконструирована и перестроена в качестве фенотипически пересекающихся, но этиопатологически различных компонентов. Биомаркеры такого рода, как рассматриваемые Лоури и соавт., пожалуй, являются лучшими показателями для выявления и “диагностики” таких явлений, возможно, в не слишком отдаленном будущем.

Лоури и соавт. предлагают другие ключевые сценарии за пределами диагностики, где современная клиническая практика действует впопыхах: раннее выявление и прогнозирование результата лечения. Именно в этих сферах применение наше понимание патофизиологии шизофрении может оказать раннее воздействие на клинический мир. Возможность определить группу людей, у которых могут развиваться эти расстройства, может способствовать эффективному профилактическому воздействию с помощью нефармакологических средств, таких, как когнитивная-бихевиоральная терапия и когнитивная реабилитация, и фармакологических воздействий с помощью таких средств, как омега-3

жирные кислоты и маленькие дозы атипичных антипсихотических препаратов. Можно также представить себе в относительно недалеком будущем биомаркерные тесты, способные предсказать результат лечения и побочные эффекты независимо от диагноза.

В заключение, статья Лоури и соавт. обеспечивает полезную количественную оценку уровня нашего понимания шизофрении, насколько мы ее знаем и того, как это знание взаимодействует с лечением. Некоторые из наиболее перспективных вопросов, освещенных авторами, относятся к области ранней идентификации и прогнозирования результатов и имеют потенциал существенного воздействия на нашу способность понять эту болезнь в рамках биологии. Мы согласны с их выводом, что диагностика с помощью биомаркеров в настоящее время неосуществима и хотели бы добавить, что по различным причинам, указанным выше, этот конкретный вопрос не относится к сфере, где наше биологическое понимание шизофрении может непосредственно повлиять на клинический мир. Это может измениться, однако в данный момент наша титаникоподобная конструкция шизофрении уступает составному анализу, осуществленному с применением фенотипических, геномных, экологических и эндофентопических параметров (11).

Список литературы

1. Tsuang MT, Faraone SV. The case for heterogeneity in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;17:161-75.
2. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN et al. Schizophrenia, «just the facts»: what we know in 2008. Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008;106:89-107.
3. Deister A, Mameros A. Long-term stability of subtypes in schizophrenic disorders: a comparison of four diagnostic systems. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 242:184-90.
4. Harrison G, Hopper K, Craig T et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-17.
5. Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT. Subtype stability in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1985;142:827-32.
6. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, «just the facts»: what we know in 2008. Part 1: overview. *Schizophr Res* 2008;100:4-19.
7. Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry* 2007;6:84-91.
8. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-7.
9. Heckers S. Is schizoaffective disorder a useful diagnosis? *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11:332-7.
10. Insel TR, Cuthbert BN. Endophenotypes: bridging genomic complexity and disorder heterogeneity. *Biol Psychiatry* 2009;66: 988-9.
11. Keshavan M, Tandon R, Nasrallah HA. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophr Res* (in press).

Объективные тесты для шизофрении: окно в будущее

TYRONE D. CANNON

Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, University of California, Los Angeles, CA, USA

Лоури и соавт. представили обзор феноменологических, эпидемиологических, протеомических, геномных и нейровизуализационных исследований пациентов, подверженных риску развития шизофрении и задались вопросом, могут ли эти данные обеспечить объективную основу для предва-

рительной оценки, диагностики и/или прогнозирования. Эта сфера была существенно развита за последние 20 лет, так что ассоциация шизофрении с множеством факторов риска и маркеров находится “вне пределов разумного сомнения”. В то же время, однако, перевод данных из этих областей в объективные алгоритмы для предварительной оценки и диагностики / прогнозирования в обозримом будущем скорее останется обещанием, чем станет реальностью. Некоторые сооб-

ражения обосновывают эту в чем-то более суровую перспективу.

Во-первых, в настоящее время, не известны конкретные факторы риска, достаточные для того, чтобы вызвать расстройство, и остается неясным, какая концентрация факторов риска является достаточной. Иными словами, как много или какие именно комбинации будут достаточными? С учетом многочисленности причин шизофрении и других психических расстройств представляется вероятным, что будет несколько комбинаций, и это делает весьма маловероятным, что мы когда-либо получим простую эвристическую процедуру или хотя один диагностический тест для клинического приме-

нения. Однако многомерные алгоритмы могут, в конечном итоге, оказаться применимыми. Казалось бы, большинство экономических алгоритмов будет включать маркеры патофизиологии (например, глутаматергической и/или дофаминергической сигнализации) скорее, чем этиологические факторы риска, поскольку, вероятно, будет много случайных комбинаций или путей, приводящих к подобным конечным общим путям.

Во-вторых, усилия, направленные на раскрытие подобных алгоритмов многомерной классификации, могли быть значительно увеличены, если бы все исследования начинались с обдумывания места полученных данных в разделе классификации/прогнозирования (например, чувствительность и избирательное действие, положительные и отрицательные возможности прогнозирования и т.д.), в дополнение

к традиционному групповому сравнению средств. В настоящее время очень мало исследований вообще рассматривают вопрос классификации, несмотря на наличие общей заинтересованности в исследованиях “биомаркеров” и доступность множества элегантных математических и статистических подходов (например, машинное обучение). В этом смысле усилия Лоури и соавт. заслуживают похвалы и своевременны, предлагая, пожалуй, приветственный “салют” с призывом к таким кардинальным изменениям.

В-третьих, для того, чтобы любой ценочный/диагностический/прогностический алгоритм был успешным, мы должны определить условия, при которых он выполняется лучше всего. В своем обзоре Лоури и соавт. рассматривают разделение шизофрении и биполярного расстройства в качестве конечной лакмусовой бумажки, че-

го большинству маркеров еще предстоит достигнуть. Тем не менее, по своим геномным корням эти два синдрома могут иметь больше общего, чем различного, в этом случае такого разделения не обязательно следует ожидать на уровне биомаркеров. Будущие классификационные подходы, по меньшей мере, должны моделировать синдромальные результаты как внутри, так и вне объективов, предлагаемых современными системами диагностической классификации.

Очевидно, что есть множество других причин интереса к дискуссии об объективном тесте для шизофрении. Вопросы, упомянутые выше, представляют собой несколько предложений для развивающейся сферы, которая несет на своих плечах надежду и осуществление грез миллионов пациентов и членов их семей.

Клиническое манипулирование и понимание шизофрении должно быть основано на патофизиологических данных и теориях

WERNER STRIK

University Hospital of Psychiatry, University of Bern, Switzerland

Статья Лоури и соавт. фокусируется на надежных средствах диагностики, ранней диагностики и прогнозирования реакции на фармакологическое лечение при шизофрении, предоставляя очень полезный обзор существующих данных.

Так или иначе, достижение надежной и ранней диагностики шизофрении с применением клинических и биологических методов важно, но не достаточно, так как диагноз в целом и ранняя диагностика в частности оставляют клинициста с множеством открытых вопросов, относящихся как к прогнозированию, так и к подходящему лечению конкретного пациента. Более того, ограничение

рассмотрения прогнозирования лечения реакцией на фармакологическое лечение могло бы быть редуктивным. Наконец, даже психиатров, работающих в клинической практике, пациенты, их родственники и друзья каждый день просят объяснить, что такое шизофрения. Поэтому, даже если врач не является ученым или философом, он будет очень заинтересован в том, чтобы узнать, как ответить на этот вопрос, который относится к этиофизиологии данного человека. В дальнейшем я вкратце рассмотрю этот пункт.

Диагноз «шизофрения» политетичен. Вполне возможно, что у двух пациентов с этим диагнозом не совпадет ни один симптом. Затем, разумеется, социальный вред и лечение могут чрезвычайно сильно варьировать от пациента к пациенту. Знание об этой неоднородности по-прежнему

очень ограничено, но представляет первостепенный интерес для клинициста и поэтому заслуживает особого внимания, даже если эмпирические исследования все еще скудны и неудовлетворительны. Например, выявлено несколько клинических и биологических сходств кататонии с двигательными нарушениями и обсессивно-компульсивным расстройством, что указывает на общие патофизиологические механизмы (1). Были обнаружены точки соприкосновения ратковременного реактивного психоза с различными патофизиологиями (2,3). Эти новые патофизиологические данные связаны с уточнением диагностических категорий и, следовательно, представляют непосредственный интерес для клинициста.

В последнее десятилетие развивались важные и эмпирически подтвержденные нефармакологические ме-

тоды, связанные с патофизиологическими гипотезами. Например, стандартизированные диагностические «батареи» (4) и всесторонние нейрокогнитивные воздействия (5,6) были разработаны вслед за гипотезами, вдохновленными нейropsychологическими данными. Существует также пример эффективной терапии, выведенной из патофизиологических механизмов, раскрытых в результате биологических исследований: данные о роли компонентов речевого центра левого полушария в возникновении слуховых словесных галлюцинаций привели к развитию МРТ-управляемой транскраниальной магнитной стимуляции левой височной доли мозга для их лечения (7-9).

Вопрос о происхождении шизофрении по-прежнему остается открытым. Практически бесконечный каталог данных в различных областях, от гуманитарных до эмпирической психологии, системной физиологии и молекулярной биологии, не отвечает потребности клиницистов дать своим пациентам полезную модель их состояния. Люди потеряют доверие к нашей дисциплине, если один психиатр будет объяснять расстройства как вызываемые нарушением передачи, другой — как генетический дефицит, еще один как следствие переизбытка информации, а следующий как продукт социальной среды. Существует настоятельная необходимость искать и обсуждать объединяющие теории патофизиологии шизофрении, которые могут позволить связать результаты на различных методологических уровнях и помочь нам понять неоднородность расстройства. Ситуация не настолько безнадежна, как кажется, благодаря последним открытиям, заслуживающим серьезного внимания. Например, существует ряд признаков того, что часть наших пациентов с диагно-

зом шизофрении страдают от структурных и функциональных расстройств модулей речевого центра левого полушария, включая слуховую кору мозга, задневерхние отделы височной доли речевого центра левого полушария, в том числе дугообразный пучок (10-12). Для понимания шизофрении как клинического явления это имеет двойное значение. Во-первых, ряд симптомов, такие, как бессвязная речь, алогия и слуховые галлюцинации, связан с неувидимыми структурными изменениями коры головного мозга и с хроническими или эпизодическими функциональными нарушениями речи и восприятия. Простым, но важным следствием для терапии и клинических манипуляций с этими пациентами является необходимость адаптировать стандартные разговорные и когнитивные терапии к речевым возможностям этих пациентов. Вторым значением этих данных является противоположное заключение, т.е. что не у всех больных шизофренией существует нарушение речевой функции. Существуют, вероятно, и другие патофизиологические механизмы, которые могут породить такие явления, как бред угрозы существованию или двигательные симптомы кататонии (13,14).

В заключение, в дополнение к важным вопросам, обобщенным Лоури и др., подчеркнем клиническое значение некоторых патофизиологических выводов и гипотез для развития эффективной классификации нефармакологических воздействий и всеобъемлющих моделей для группы шизофрений.

Список литературы

1. Heckers S, Tandon R, Bustillo J. Catatonia in the DSM - shall we move or not? *Schizophr Bull* 2010;36:205-7.
2. Strik WK, Fallgatter AJ, Stoeber G et al.

Specific P300 features in patients with cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94:471-6.

3. Marneros A, Roettig S, Roettig D et al. The longitudinal polymorphism of bipolar I disorders and its theoretical implications. *J Affect Disord* 2008;107:117-26.
4. Green MF, Nuechterlein KH, Kern RS et al. Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Am J Psychiatry* 2008;165:221-8.
5. Roder V, Moller D, Brenner HD et al. Integrated Psychological Therapy (IPT) for the treatment of neurocognition, social cognition and social competency in schizophrenia patients. Göttingen: Hogrefe & Huber, 2010.
6. Mueller DR, Roder V, Heuberger A. Efficacy of social cognitive remediation in schizophrenia patients: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2009;35(Suppl.):346-7.
7. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68: 416-21.
8. Strik W, Dierks T, Hubl D et al. Hallucinations, thought disorders, and the language domain in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci* 2008;39:91-4.
9. Strik W, Dierks T. Neurophysiological mechanisms of psychotic symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258 (Suppl.):66-70.
10. Dierks T, Linden DE, Jandl M et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 1999;22:615-21.
11. Hubl D, Koenig T, Strik W et al. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:658-68.
12. Horn H, Federspiel A, Wirth M et al. Structural and metabolic changes in language areas linked to formal thought disorder. *Br J Psychiatry* 2009;194:130-8.
13. Strik W, Wopfner A, Horn H et al. The Bern psychopathology scale for the assessment of system-specific psychotic symptoms. *Neuropsychobiology* 2010;61:197-209.
14. Heinz A, Schlagenhauf F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull* 2010; 36:472-85.

Отчаянный поиск биомаркеров при шизофрении. Что идет не так?

PETER FALKAI

Department of Psychiatry, University of Göttingen, Germany

В своем блестящем обзоре Лоури и соавт. ищут подходящие биомаркеры для постановки диагноза шизофрении, предсказания перехода к психозу и ответа на лечение. Они приходят к выводу, что сейчас диагностирование шизофрении посредством клинических критериев весьма приблизительно, а замену этого другим набором субъективных критериев «можно сравнить с перераспределением мест на «Титанике». Попытки авторов выделить биомаркеры с помощью литературных данных успеха не принесли. В чем же причина этого и как можно восполнить этот пробел?

Складывается впечатление, что мы, завидуем остальной медицине в отношении биомаркеров. Например, в кардиологии такие маркеры, как ЭКГ или показатели крови, имеются в изобилии, что позволяет установить точный диагноз. Даже в неврологии, в науке, в основном имеющей дело с тем же органом, что и мы, фенотипы таких заболеваний, как инсульт, эпилепсия или рассеянный склероз легко определяются. Эти нарушения имеют ясную морфологическую основу и часто хорошо определяемые этиологические факторы. Шизофрения же — сложное нарушение, в котором мы замечаем множество частных аномалий и синдром разорванности, но не в состоянии обнаружить общую невропатологическую основу или набор установленных генов риска. Поведенческий фенотип охватывает все разнообразие аспектов человеческого поведе-

ния. Поэтому нам необходимо понизить степень сложности исследуемого фенотипа. Наша задача состоит в разработке простых экспериментов, отвечающих на один или несколько конкретных вопросов. Нам нужно сосредоточиться на одном «нейрофункциональном пути», вместо того, чтобы полагаться на интерпретацию наших данных посредством «гипотезы нейронной сети».

Мы можем положиться на сложные методы исследования, такие, как молекулярная генетика и томография мозга, однако отличительные признаки шизофрении незначительны и размыты. Мы по-прежнему находимся в процессе поиска стойких нарушений, хотя бы частично объясняющих психопатологию шизофрении. Тем не менее, недавнее рандомизированное исследование показало, что снижение гиппокампального уровня, один из структурных отличительных признаков шизофрении, обратимо при помощи трехмесячного курса аэробики (1). Поэтому наши представления о стойких нарушениях развития нервной системы и/или дегенеративных мозговых процессах при шизофрении могут быть ошибочными. Мы должны осознать, что любые факторы, вредящие мозгу, такие, как акушерские осложнения, злоупотребление гашишем или хронические психотические симптомы, вызывают попытки восстановления мозга. Поэтому жизненно важно при исследовании определить, в какой фазе заболевания находится каждый из пациентов.

Вызывает интерес то обстоятельство, что исход заболевания при шизофрении может быть самым различ-

ным. Около 20-30% пациентов с шизофренией достигают благоприятного исхода, порядка 20% - удовлетворительного и остальные 50% - неблагоприятного (2). Несмотря на эти данные, нет исследований, направленных на выявление нейробиологической основы различающихся течений и исходов заболевания. Хорошо было бы начать с интерпретации нейробиологических открытий через исходы болезни исследуемых пациентов.

Подводя итоги, можно сказать, что статья Лоури и соавт. указывает на ценность нейробиологических данных, полученных при исследовании шизофрении, которые, однако, в настоящее время не помогают при идентификации биомаркеров для установления диагноза, предотвращения психоза или определения ответа на лечение. Это подчеркивает необходимость понижения степени сложности исследуемых фенотипов и развития более фокусированных методов исследования. Более того, для лучшего понимания нейробиологической основы шизофрении нам необходимо сосредоточиться на разных стадиях заболевания, определяя продромальные состояния, случаи первых и множественных эпизодов. Наконец, наложение полученных результатов на данные о течении и исходе болезни вовлеченных в исследование пациентов может помочь развить более утонченный подход к интерпретации нейробиологических данных в шизофрении.

Список литературы

1. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2010;67:133-43.
2. Haffner H, an der Heiden W. Course and outcome of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger D (eds). Schizophrenia. Oxford: Blackwell 2003:101-39.

Различия в распространенности депрессий и суицидального поведения в зависимости от уровня доходов: 10-летняя динамика последствий экономического кризиса

JINYUNG HONG¹, MARTIN KNAPP^{1,2}, ALISTAIR MCGUIRE¹

¹London School of Economics, Houghton Street, London, WC2A 2AE, UK

²King's College London, Institute of Psychiatry, London, UK

Отличия заболеваемости в разных социальных слоях населения Южной Кореи неизменно привлекают внимание ученых, с тех пор как в результате экономического кризиса конца 90-х возросла социальная поляризация общества и разница уровней дохода населения. Официальная статистика указывает на тенденцию увеличения заболеваемости психическими расстройствами, в особенности, на быстрое нарастание уровня депрессий и суицидов, однако влияние социально-экономических различий на распространенность этой патологии описано недостаточно. Данное исследование проводилось для оценки различий распространенности депрессий, суицидальных идей и попыток самоубийства у южнокорейских пациентов с разными доходами, и прослеживания 10-летней динамики (1998-2007) этих различий. Использовались данные 4-х «орейских опросов по изучению национального здоровья и питания». Для измерения степени выраженности зависимых от уровня доходов различий в распространенности психопатологии вычислялся индекс концентрации. Исследование установило стабильные отличия по заболеваемости депрессиями, наличию суицидальных идей и совершаемым суицидальным попыткам в группах с разным уровнем доходов, при этом люди с высокими доходами реже испытывали подобные проблемы. За обозреваемый период времени эти различия фактически удвоились. Полученные данные подчеркивают необходимость проведения социальных мероприятий по поддержке менее защищенных слоев населения.

Ключевые слова: Депрессия, суицидальные идеи, суицидальная попытка, доход, неравенство, индекс концентрации, Южная Корея.

(*World Psychiatry* 2011;10:40-44)

Стойкие различия уровня заболеваемости в разных социально-экономических группах наблюдаются как в развитых, так и в развивающихся странах (1). В последние годы изучение этих несоответствий является заметной составляющей многих программ в области здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения (2,3), Мировой банк (4), и Программа развития Организации объединенных наций (5) подчеркнули важность этого вопроса и сделали его приоритетным направлением своей работы. Южная Корея не является исключением. «Новая стратегия здравоохранения 2010», утвержденная в 2005 году, призвана сократить разницу в заболеваемости и улучшить качество жизни нации в целом (6).

В Южной Корее вопросы различий в распространенности болезней получили внимание в силу нарастающей разницы уровня доходов и социальной поляризации, развившихся в результате экономического кризиса, потрясшего страну в конце 90-х (7). Широко распространено мнение, что подобные социальные изменения могут усилить различия в заболеваемости между разными социально-экономическими группами населения (7). Недавние исследования по этому вопросу в большинстве своем подтвердили сохраняющуюся и/или усиливающуюся разницу заболеваемости (7-9).

Несмотря на растущую озабоченность вопросами психического здоровья, которая отражена в «Новой стратегии здравоохранения 2010», уровень социально-экономи-

ческих различий у страдающих психическими заболеваниями в Южной Корее не был тщательно изучен. Цифры официальной статистики (10,11) демонстрировали общую тенденцию увеличения психической патологии, в особенности учащение суицидов и депрессии. Количество суицидов возросло драматически: с 13 на 100 000 населения в 1997 г. до 26 на 100 000 населения в 2008 г. (11), это самый высокий уровень среди стран, входящих в Организацию экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) (12). Распространенность больших депрессий также увеличилась с 3,1% в 2001 г. (13) до 5,6% в 2006 г. (10), хотя эти показатели все еще ниже, чем в западных странах (14-17).

На психическом здоровье отражается множество факторов, некоторые из которых зависят от самого индивидуума или общества (например, доходы, образование, условия проживания, семейное положение и род занятий). Механизмы, посредством которых эти факторы влияют на развитие психической патологии, являются предметом дискуссий (18-20). Тем не менее, многие из них прямо или косвенно связаны с доходами.

Данное исследование проводилось для оценки разницы в распространенности депрессий, суицидальных идей и попыток самоубийства у южнокорейских пациентов с разным уровнем доходов и прослеживания динамики этих параметров за 10 лет.

МЕТОДЫ

Данные для исследования набирались из 4-х «Корейских опросов по изучению национального здоровья и питания» (KHANES), которые проводились в 1998, 2001, 2005 и 2007 гг. Опрос являлся национальным репрезентативным анкетированием, охватывающим разные слои населения и проводимым Министерством здравоохранения и социального обеспечения. Респонденты отбирались из числа неофициальных гражданских лиц посредством многоэтапной вероятностной выборки, охватывающей разные слои населения.

Анализу подвергались лица, достигшие 19 лет ($N=27745$ в 1998 г., $N=27413$ в 2001 г., $N=25487$ в 2005 г. и $N=3335$ в 2007 г.). Исследование суицидального поведения базировалось на данных специального раздела опросника KHANES «Восприятие здоровья и поведение» ($N=8991$ в 1998 г., $N=8072$ в 2001 г., $N=7802$ в 2005 г. и $N=3335$ в 2007 г.). Для репрезентативности все данные были адаптированы к структуре южнокорейского общества.

Информация поступала напрямую от респондентов во время личного интервью и отражала социально-экономический статус, субъективное представление о состоянии здоровья, частоте острых и хронических заболеваний, вредных привычках (курение, употребление спиртного) и занятиях спортом, обращениях в медицинские учреждения и расходах на лечение.

Данные по депрессиям, суицидальным мыслям и суицидальным попыткам основывались на ответах респондентов на следующие вопросы: а) ставился ли Вам врачом диагноз депрессии за последние 12 месяцев («да» или «нет»); б) появлялось ли у Вас за последние 12 месяцев желание умереть («да» или «нет»); в) предпринимали ли Вы в последние 12 месяцев суицидальные попытки («да» или «нет»). Доходы определялись как средний месячный валовый доход, деленный на фактор эквивалентности (равный количеству членов семьи, возведенному в степень 0.5) для нивелирования различий по составу и количеству членов семей (8,21).

Индекс концентрации (И) (22,23) применялся для измерения величины связанных с доходом различий в распространенности депрессий, суицидальных мыслей и попыток (далее «заболевание» для удобства ссылки). Кривая концентрации может быть изображена как зависимость суммарного процента распространенности заболевания, откладываемого на вертикальной шкале, от суммарного процента распределения дохода, откладываемого на горизонтальной шкале. И определяется как двойная площадь между кривой концентрации и 45° линией, которая идет от минимального значения —1 к максимальному значению +1 и возникает в случае, когда болезнь во всем обществе концентрируется либо у самых бедных, либо у самых богатых, соответственно. Нулевая величина указывает на полное равенство распространенности заболевания независимо от уровня дохода.

Распространенность депрессии, суицидальных мыслей и суицидальных попыток может коррелировать с возрастом и полом, при этом вероятно, что оба параметра

будут неравно распределены в группах с разным доходом. Поэтому для контроля сбивающего действия демографических показателей в нашем исследовании подсчитывались также И , стандартизированные по возрасту и полу. Распространенность болезни стандартизировалась по возрасту и полу посредством непрямого метода стандартизации (24). Это достигалось «корректировкой» фактического распределения распространенности болезни путем сравнения его с распределением, которое могло бы наблюдаться, если бы каждый индивидуум имел такой же средний «возрастно-половой эффект», как и популяция в целом.

Кроме того, возраст и пол также могли коррелировать с другими социально-экономическими факторами, такими, как уровень образования и профессиональных достижений, которые нам не требовалось стандартизировать (так как именно показатель дохода использовался как основная характеристика общего социально-экономического статуса индивидуума), но тем не менее, хотелось учесть, чтобы выделить независимое влияние факторов пола и возраста на болезнь. Распространенность депрессии была приравнена к полу и возрасту на среднем уровне прочих отдельных факторов (таких, как уровень полученного образования и профессиональных достижений, развитость инфраструктуры места проживания, семейное положение).

Индексы концентрации для (стандартизированной) распространенности болезни рассчитывались с применением регрессии Newey-West (25). Весь анализ проводился с использованием STATA SE/10 (26).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рис. 1-3 демонстрируют концентрационные кривые для депрессии, суицидальных мыслей и попыток, соответственно, основанные на данных 4-х последовательных опросов (1998, 2001, 2005 и 2007 гг.). Концентрационные кривые образованы суммарным процентом каждого психопатологического проявления, отраженным на вертикальной оси, и суммарным процентом выборки, ранжированной по уровню доходов, на горизонтальной оси, начиная с беднейших и заканчивая самыми богатыми. Кривые отражают характер различий в распространенности каждого психопатологического проявления между группами с разным доходом.

Все кривые располагались выше линии равенства, означая, что все три психопатологических проявления на протяжении всех лет встречались чаще в группах с меньшим доходом. Наблюдаемое неравенство было более отчетливым в последние годы, особенно относительно суицидальных попыток, так как кривые концентрации этого психопатологического проявления располагались еще дальше от линий равенства. Во всех трех случаях кривые имели склонность к наиболее крутому наклону в области групп с наименьшим доходом, в то время как для групп с прочими доходами, были характерны различные тенденции изменения кривых. Это позволяет предположить, что группы с наименьшими доходами имеют наибольший

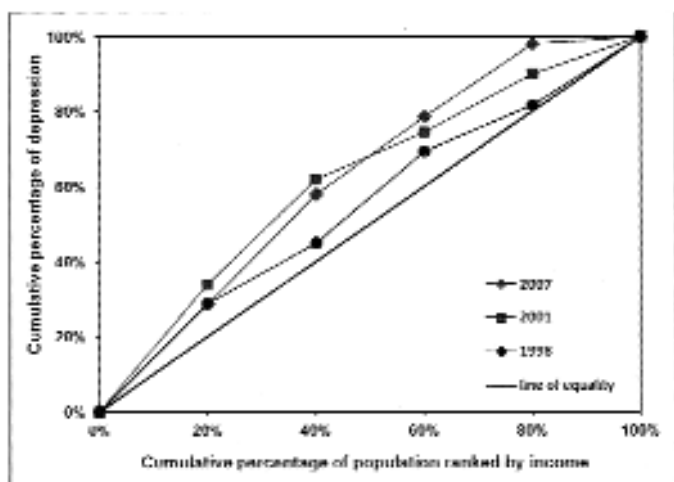


Рис. 1 онцентрационные кривые для параметра «депрессия» в Южной Корее с 1998 по 2007 гг.

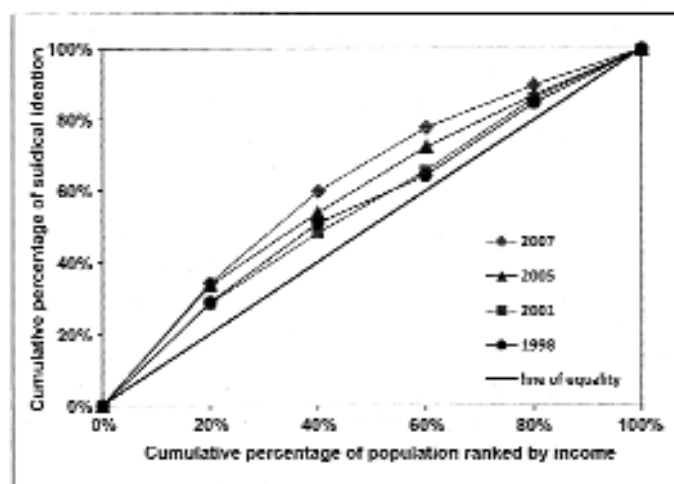


Рис. 2 Концентрационные кривые для параметра «суицидальные мысли» в Южной Корее с 1998 по 2007 гг.

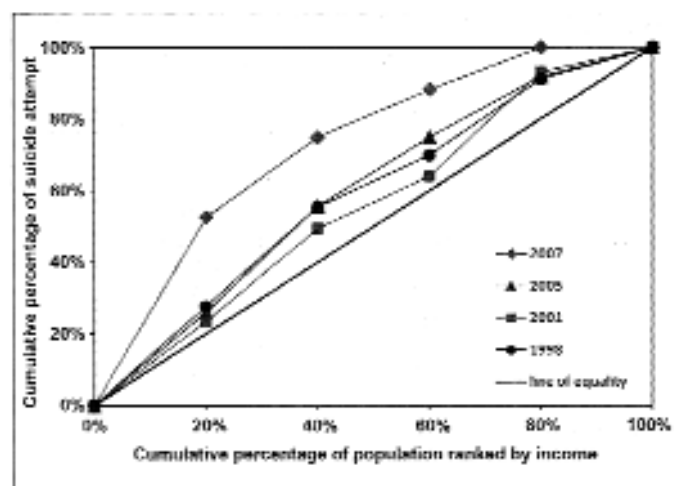


Рис. 3 онцентрационные кривые для параметра «суицидальные попытки» в Южной Корее с 1998 по 2007 гг.

риск развития депрессий, появления суицидальных идей и совершения суицидальных попыток, что оставалось неизменным на протяжении всего времени исследования, в то время как для других групп влияние уровня дохода на заболеваемость, особенно депрессиями, было изменчивым. Например, в 1998 г. влияние уровня доходов на частоту встречаемости депрессий было выше, как в беднейших слоях населения, так и при средних доходах, в то время как в 2001 г. это было характерно лишь для беднейших групп, а в 2007 г., в общем и целом, для всех групп, кроме самых богатых. С другой стороны, зависимость возникновения суицидальных идей и попыток от уровня доходов в последние годы проявляется более четким отклонением кривых.

Как показано в таб. 1, все ИК были отрицательными, подразумевая существование различий в распространенности депрессий, суицидальных идей и попыток на протяжении всего периода исследования «в пользу богатых» (то есть, в «группах бедных» демонстрируется большая распространенность исследуемых психопатологических проявлений). Величина индексов концентрации по всем трем патологиям выросла вдвое с 1998 по 2007 гг., хотя тренды различий были непохожи. ИК депрессии резко упал с -0.126 (SE: 0.068) в 1998 г. до -0.278 (SE: 0.068) в 2001 г. и затем оставался относительно постоянным (ИК и его SE в 2007: -0.287 и 0.114). ИК суицидальных мыслей снижался постепенно: он составлял -0.138 (SE: 0.012) в 1998 г. и уменьшился до -0.250 (SE: 0.028) в 2007 г. Напротив, ИК суицидальных попыток вырос с -0.221 (SE: 0.062) в 1998 г. до -0.175 (SE: 0.075) в 2001 г. и -0.179 (SE: 0.089) в 2005 г., но резко снизился к 2007 г. — до -0.400 (SE: 0.116).

После стандартизации распределений по полу и возрасту в группах, ранжированных по уровню дохода, были получены меньшие ИК (см. таб. 1), что позволяет предположить, что если бы каждый индивидум имел такой же средний «возрастно-половой эффект» как и популяция в целом, ожидаемое распределение болезни было бы не таким неравным. Тем не менее, индексы концентрации отражали различия, свойственные для богатых, означая, что даже если мы контролируем воздействие фактора возраст-пол на доход, последний все-таки играет большую роль в распространенности депрессии, суицидальных мыслей и попыток. На самом деле, после стандартизации демографической составляющей групп, ранжированных по уровню дохода, с одновременным контролем корреляций с другими социально-экономическими факторами, такими, как уровень образования и профессиональных достижений, индексы концентрации приблизились по значениям к нестандартизированным. Это означает, что влияние демографических факторов на доходозависимые различия в распространенности всех трех психопатологических проявлений незначительно, в то время как уровень дохода имеет наибольшее влияние — либо прямое, либо косвенное через другие социо-экономические показатели.

Таблица 1. Нестандартизированные и стандартизированные индексы концентрации (ИК) для депрессии, суицидальных мыслей и суицидальных попыток в Южной Корее с 1998 по 2007 гг.

		Нестандартизированные ИК (SE)	Стандартизированные ИК (SE)	
			Возраст и пол	Возраст и пол + прочие факторы*
Депрессия	1998	-0.126 (0.068)	-0.084 (0.068)	-0.093 (0.068)
	2001	-0.278 (0.068)	-0.211 (0.068)	-0.270 (0.068)
	2007	-0.287 (0.114)	-0.175 (0.113)	-0.266 (0.117)
Суицидальные мысли	1998	-0.138 (0.012)	-0.120 (0.011)	-0.145 (0.012)
	2001	-0.159 (0.015)	-0.123 (0.015)	-0.156 (0.015)
	2005	-0.200 (0.015)	-0.142 (0.015)	-0.184 (0.015)
	2007	-0.250 (0.028)	-0.166 (0.027)	-0.209 (0.027)
Суицидальные попытки	1998	-0.221 (0.062)	-0.259 (0.062)	-0.333 (0.062)
	2001	-0.175 (0.076)	-0.195 (0.072)	-0.232 (0.072)
	2005	-0.179 (0.089)	-0.227 (0.089)	-0.352 (0.089)
	2007	-0.400 (0.116)	-0.285 (0.116)	-0.390 (0.114)

*Прочие факторы: уровень образования, профессиональный статус, условия проживания, семейное положение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данная работа является первой попыткой оценить различия в психическом здоровье в зависимости от уровня доходов в Южной Корее. Исследование также анализировало динамику этих различий за 10-летний период, последовавший за большим национальным экономическим кризисом конца 90-х годов. Данные свидетельствуют о наличии устойчивых различий в распространенности депрессии, суицидальных мыслей и попыток «в пользу богатых» (менее обеспеченные слои населения демонстрируют большую распространенность исследуемых психопатологических проявлений) с 1998 г. до 2007 г. Выраженность различий всех трех психопатологических проявлений за исследуемый период удвоилась, хотя отдельные тенденции различались. Для депрессии различия резко увеличились между 1998 г. и 2001 г., и затем оставались относительно стабильными. Аналогично увеличились различия в распространенности суицидальных мыслей однако, происходило это более плавно. Что касается суицидальных попыток, то различия уменьшились между 1998 г. и 2001 г., но выросли между 2005 г. и 2007 г.

Остается неясным, почему различались тенденции для депрессии и суицидальных попыток. то можно попытаться объяснить разносторонним влиянием экономического кризиса, начавшегося в 1997 г. и прогрессирующего в 1998 г. Вслед за кризисом уровень безработицы резко вырос — с 3.0% в 1997 г. до 7.0% в 1998 г. (27). Коэффициент Джини, характеризующий степень отклонения фактического распределения доходов от абсолютного равенства или абсолютного неравенства, также поднялся выше 0.3 впервые в 1999 г. и увеличился до 0.325 в 2008 г. (28). Кризис спровоцировал обеднение населения, усилил незащищенность и угрозу социального отчуждения, что достоверно оказывает негативное воздействие на психическое здоровье индивидуума, особенно в малоимущих слоях населения. Однако влияние кризиса на депрессию и суицидальное поведение становится явным не одновре-

менно. От момента появления первых симптомов депрессии до момента постановки клинического диагноза часто проходит много времени, в то время как проявления суицидального поведения являются стремительным ответом на кризис. К примеру, в 1997 г. наблюдалась волна суицидов: 13.6 на 100,000 населения, увеличившаяся в 1998 г. до 18.8 на 100,000 населения и уменьшившаяся впоследствии (12).

Наше исследование установило, что различия «в пользу богатых» за 10 лет удвоились для всех трех психопатологических проявлений, а в последние годы стали заметно зависеть от уровня доходов, особенно при суицидальных попытках. Хотя мы из-за недостатка данных не исследовали доходозависимые различия в распространенности завершенных суицидов, можно предположить здесь ту же тенденцию, которая характерна для суицидальных попыток. Ввиду «эпидемического характера» суицидальных явлений в современной Корее (29), полученные данные убеждают в необходимости активнее проводить политику социальной защиты менее защищенных слоев населения.

Индексы концентрации, полученные в нашем исследовании, показали, что величина различий более выражена в сфере психического, чем общесоматического здоровья. Основываясь на тех же данных KHANES, которые использовались в данной работе, Shin и Kim (30) определили следующие ИК доходозависимых различий в общесоматическом здоровье: -0.0116 в 1998 г., -0.0179 в 2001 г. и -0.0278 в 2005 г. Несмотря на то, что установленные различия в общесоматическом здоровье также оказались «в пользу» более богатых слоев населения, разница была заметно меньше, чем в нашем исследовании. Эти наблюдения не противоречат международным данным. Mangalore с соавт. (31) установили ИК -0.10572 для невротических расстройств и -0.43936 для предполагаемых психозов в Великобритании, указывая на существенно большие доходозависимые различия, чем выявленные во время опросов, касающихся общесоматического здоровья (ИК = -0.0129)

(22). В Испании Costa-Font и Gil (18) также выявили более выраженные доходозависимые различия для депрессии (ИК = -0.1551), чем в опросах, касающихся общесоматического здоровья (ИК = -0.0066) (22).

В то время как уровень доходов может не иметь прямой отчетливой связи с распространенностью депрессий и суицидального поведения, он дает представление об общем социально-экономическом уровне индивидуума. Другими словами, влияние уровня доходов на развитие депрессий и суицидального поведения может быть понято как отражение сложных связей с большим количеством социально-экономических факторов (например, безработицей). Детальное изучение доходозависимых различий является темой для дальнейших исследований.

Настоящее исследование имеет ряд недостатков, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, хотя мы использовали репрезентативный материал национального опроса, который считается одним из наиболее надежных источников данных для исследований в области здравоохранения, психометрические измерения KHANES принимались достоверными и надежными с большой долей вероятности, но однозначных подтверждений не было. Во-вторых, анализ базировался на серии охватывающих разные слои населения опросов, которые заранее исключают причинно-следственные отношения, что является общей проблемой практически при всех исследованиях различий в сфере здравоохранения. Тем не менее, перекрестные данные являются первичной информацией в той области, в которой на текущий момент отсутствуют надежные источники репрезентативных данных по психическому здоровью в Южной Корее. В-третьих, мы использовали данные, сообщаемые самими респондентами, а они могут преломляться через призму ошибок памяти и социальной желательности. В то время, как амнезия у респондента ранее поставленного официального диагноза депрессии маловероятна, социальная желательность может приводить к сокращению данных о перенесенном заболевании из-за стигматизации, связанной с психическими болезнями. В дополнение ко всему, доступ к медицинской помощи зависит от социально-экономического статуса индивидуума. Так как анкетирование KHANES учитывало «депрессии, диагностированные врачом», регистрируемость этой патологии в группах с малым доходом могла быть меньше реальной распространенности, потому что для этой группы существуют потенциальные барьеры, такие, как финансовые трудности, мешающие получить профессиональную помощь. Таким образом, весьма вероятно, что реальные доходозависимые различия в распространенности депрессии еще более выражены.

Таким образом, данное исследование выявило значительные различия в распространенности депрессии, суицидальных мыслей и попыток «в пользу богатых» слоев населения (т. е., менее обеспеченные слои населения демонстрировали большую распространенность исследуемых психопатологических проявлений). Различия по распространенности каждой из патологий удвоились за последние 10 лет, наряду с увеличением неравенства доходов вследствие национального экономического кризи-

са конца 90-х. Кроме того, наши результаты показали, что доходозависимые различия более резко выражены в сфере психического здоровья по сравнению с общесоматическим. Данные результаты подчеркивают необходимость проведения интенсивных социально-защитных мероприятий для уязвимых групп общества и укрепления системы оказания психиатрической помощи.

Список литературы

1. van Doorslaer E, Wagstaff A, Bleichrodt H et al. Income-related inequalities in health: some international comparisons. *J Health Econ* 1997;16:93-112.
2. World Health Organization. The world health report 2000. Health systems: improving performance. Geneva: World Health Organization, 2000.
3. World Health Organization. Closing the gap in a generation. Geneva: World Health Organization, 2008.
4. World Bank. Health, nutrition and population sector strategy. Washington: World Bank, 1997.
5. United Nations Development Programme. Human development report 2007/2008. New York: United Nations, 2008.
6. Ministry of Health and Welfare, Korea Institute for Health and Social Affairs. Establish of New Health Plan 2010. Seoul: Ministry of Health and Welfare, 2005.
7. Kim YM, Kim MH. Health inequalities in Korea: current conditions and implications. *Korean J Prev Med* 007;40:431-8.
8. Khang YH, Kim HR. Socioeconomic mortality inequality in Korea: mortality follow-up of the 1998 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data. *Korean J Prev Med* 2006;39: 115-22.
9. Khang YH, Yun SC, Hwang YA et al. Changes in mortality inequality in relation to the South Korean economic crisis: use of area-based socioeconomic position. *Korean J Prev Med* 2005;38:359-65.
10. Cho MJ, Hahm BJ, Hong JP et al. The epidemiological survey of psychiatric illnesses in Korea 2006. Seoul: Ministry of Health and Welfare, 2007.
11. Korean Statistical Information Service. KOSIS data for causes of death (1983-2008). Seoul: Korean Statistical Information Service, 2009.
12. Organization for Economic Cooperation and Development. OECD health report. Paris: Organization for Economic Cooperation and Development, 2007.
13. Cho MJ, Kim JK, Jeon HJ et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-IV psychiatric disorders among Korean adults. *J Nerv Ment Dis* 2007;195:203-10.
14. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109(Suppl. 420):21-7.
15. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33:587-95.
16. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
17. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-105.
18. Costa-Font J, Gill J. Would socio-economic inequalities in depression fade away with income transfers? *Journal of Happiness Studies* 2008;9:539-58.

19. Andres AR. Determinants of self-reported mental health using the British household panel survey. *J Ment Health Policy Econ* 2004;7: 99-106.
20. Wildman J. Income related inequalities in mental health in Great Britain: analysing the causes of health inequality over time. *J Health Econ* 2003;22:295-312.
21. Atkinson AB, Rainwater L, Smeeding TM. Income distribution in OECD countries: evidence from the Luxembourg income study. Paris: Organization for Economic Cooperation and Development, 1995.
22. van Doorslaer E, Koolman X. Explaining the differences in income-related health inequalities across European countries. *Health Econ* 2004;13:609-28.
23. van Doorslaer E, Koolman X, Masseria C. Equity in the delivery of inpatient care in the European Union: a pooled analysis. Rotterdam: Department of Health Policy and Management, Erasmus University, 2004.
24. van Doorslaer E, Koolman X, Jones AM. Explaining income-related inequalities in doctor utilisation in Europe. *Health Econ* 2004;13: 629-47.
25. Newey WK, West KD. Automatic lag selection in covariance matrix estimation. *Review of Economic Studies* 1994;61:631-54.
26. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 10. College Station: StataCorp LP, 2007.
27. Korean Statistical Information Service. KOSIS data for unemployment rate (1990-2008). Seoul: Korean Statistical Information Service, 2009.
28. Korean Statistical Information Service. KOSIS data for Gini coefficient (1990-2008). <http://kostat.go.kr>.
29. Kim M-H, Jung-Choi K, Jun H-J et al. Socioeconomic inequalities in suicidal ideation, parasuicides, and completed suicides in South Korea. *Soc Sci Med* 2010;70:1254-61.
30. Korean Institute for Health and Social Affairs. In-depth analyses of the Third National Health and Nutrition Examination Survey: the Health Interview and Health Behavior Survey Part. Seoul: Korean Institute for Health and Social Affairs, 2007.
31. Mangalore R, Knapp M, Jenkins R. Income-related inequality in mental health in Britain: the concentration index approach. *Psychol Med* 2007;37:1037-45.

Являются ли перекрывающиеся симптомы атипичной депрессии, пограничного расстройства личности и биполярного расстройства II типа проявлением общего циклотимического диатеза?

GIULIO PERUGI¹, MICHELE FORNARO², HAGOP S. AKISKAL³

¹Department of Psychiatry, University of Pisa, via Roma 67, Pisa, Italy

²Department of Neuroscience, Section of Psychiatry, University of Genoa, Italy

³International Mood Center, Department of Psychiatry, University of California at San Diego, La Jolla, CA, USA

Концепции атипичной депрессии, биполярного расстройства II типа и пограничного расстройства личности (ПРЛ) имеют много общего. Мы исследовали связь между этими концепциями и личностными особенностями. Было изучено 107 пациентов, состояние которых отвечало критериям DSM-IV для депрессивного эпизода с атипичными чертами. Если оно соответствовало также критериям DSM-IV для ПРЛ (ПРЛ+), то у них в течение жизни значительно чаще, чем у пациентов без ПРЛ (ПРЛ-), встречались дисморфобия, нервная булимия, нарциссическое, зависимое, избегающее расстройства личности, а также циклотимия. У больных с ПРЛ также были более высокие показатели по таким пунктам Диагностической шкалы атипичной депрессии, как реактивно обусловленные смены настроения, чувствительность к межличностным контактам, снижение функционирования, избегание контактов с близкими и других контактов, а также по следующим пунктам Контрольной шкалы симптомов Хопкинса (HSCL): обсессивно-компульсивные симптомы, чувствительность к межличностным контактам, тревога, страх-враждебность, параноидные идеи и психотицизм. Методами логистической регрессии показано, что циклотимный характер во многом определяет связь атипичной депрессии с ПРЛ, предвосхищая 6 из 9 критериев DSM для последнего. Как свойственная пациентам с ПРЛ выраженная лабильность настроения, так и чувствительность к межличностным контактам, характерная для больных с атипичной депрессией, по-видимому, являются частью лежащего в их основе циклотимного диатеза.

Ключевые слова: атипичная депрессия, пограничное расстройство личности, биполярное расстройство II типа, циклотимный характер

(World Psychiatry 2011;10:45-51)

Связь между атипичной депрессией, биполярным расстройством II типа (БР-II) и пограничным расстройством личности (ПРЛ) остается малоизученной. Наша предыдущая работа (1,2), а также публикации других авторов (3-6) говорят об их общих клинических симптомах, которые встречаются на протяжении жизни.

Рубрика «атипичная депрессия» включает разнообразные депрессивные состояния, характеризующиеся реактивно обусловленной сменой настроения, чувствительностью к межличностным контактам (болезненной реакцией на критику или неприятие другими людьми), инвертированными вегетативно-соматическими симптомами, такими, как повышенный аппетит и гиперсомния. При описании атипичной депрессии неизменно подчеркивается ее связь с тревожно-фобическими расстройствами и преимущественный ответ на лечение препаратами из группы ингибиторов МАО.

Сходная с ней концепция «истероидной дисфории» применялась для описания определенной группы депрессивных больных, главным образом женщин, существенной особенностью которых является выраженная непереносимость, фрустрация, в частности после утраты романтических привязанностей. Бурная жизнь этих пациентов позволяет предположить у них БР-II и связанную с ним циклотимию или «мягкие» биполярные состояния (11-13).

К сожалению, большинство работ, посвященных атипичной депрессии, игнорирует очерченные биполярные

расстройства (9,10,14), что, по-видимому, неоправданно, так как в рамках униполярных и биполярных (БР-I) депрессий обнаружены атипичные симптомы (15), а при БР-II их значительно больше, чем при униполярной депрессии (16). Катамнестические исследования также говорят о частом переходе атипичных депрессий в биполярные расстройства (15,17).

По данным предыдущей работы (2), основанной на изучении 86 пациентов с атипичной депрессией соответствующими критериями DSM-IV, следовало, что в 32,6 % случаев можно было также диагностировать БР-II, еще 72% больных отвечали нашим собственным критериям расстройств биполярного спектра (депрессивный эпизод плюс гипомания или гипертимный характер). Изучение семейного анамнеза по биполярным расстройствам подтвердило наши клинические данные. Была показана частая коморбидность этих состояний с тревожными расстройствами (паническое расстройство-агорафобия, социальная фобия и обсессивно-компульсивное расстройство), а также с кластером В (драматическое, эмоционально-неустойчивое) и кластером С (тревожное или избегающее) расстройств личности. Эти результаты свидетельствовали о связи «атипичных черт» в структуре депрессии с дисрегуляцией аффективного темперамента (affective temperamental deregulation), чем можно объяснить частый диагноз «пограничного» («borderline») состояния у больных с атипичной депрессией (18).

В настоящей работе мы увеличили исследованную выборку и расширили ее цель за счет изучения динамики, феноменологии, семейного анамнеза, а также соотношений между расстройствами оси I и оси II DSM-IV у пациентов с атипичной депрессией с сопутствующим диагнозом ПРЛ (ПРЛ+) или без него (ПРЛ-). Чтобы лучше описать личностный профиль больных с атипичной депрессией, мы исследовали их характерологическую «почву» («temperamental underpinnings») и связь с другими расстройствами личности.

МЕТОДЫ

В исследование вошли 107 пациентов, состояние которых соответствовало критериям DSM-IV для депрессивного эпизода с атипичными чертами (14 мужчин и 93 женщины, средний возраст $31,5 \pm 8,8$ лет, диапазон — 16–55 лет) и которые на протяжении трех лет отбирались из числа поступивших в Институт психиатрии Пизанского университета, куда они обращались самостоятельно либо направлялись психиатрами, врачами общей практики и докторами других специальностей, примерно в равной степени из каждого источника. Критериями исключения были шизофрения, другие психотические расстройства и психоорганический синдром в анамнезе, а также тяжелые, некупируемые соматические заболевания. Все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании.

Диагностика расстройств оси I проводилась с помощью Структурированного клинического интервью DSM-IV (19) и Полуструктурированного интервью для оценки депрессии (SID, 20). Шкала SID возникла в результате изучения 2500 пациентов в рамках совместной программы по изучению аффективных расстройств университетов Пизы и Сан-Диего в процессе написания этой работы. Ее Надежность для диагностики депрессии и особенностей характера («temperaments») была продемонстрирована в другой работе (21,22). Для изучения семейного анамнеза привлекались Исследовательские диагностические критерии для изучения семейного анамнеза (23). Особенности характера («temperaments») мы определялись с помощью наших операционных критериев (2,24), которые представляют собой модифицированные в Университете Теннесси критерии Шнайдера (26). Циклотимный характер определялся по Akiskal (27).

Для диагностики БР-II мы использовали два подхода. Первый основан на «консервативном» критерии DSM-IV, где длительность гипомании должна быть не менее 4 дней. Второй подход, отраженный в Шкале SID и подтвержденный в больших клинических и эпидемиологических исследованиях (28,29), говорит о возможности диагноза БР-II при наличии двух и более дней гипомании.

Диагноз «атипичная депрессия» требовал обязательного наличия ситуационно обусловленного изменения настроения (например, улучшение настроения в ответ на реальные или потенциальные положительные известия), а также не менее двух других критериев: значительная прибавка в весе или повышение аппетита, гиперсомния, «свинцовый паралич», длительное состояние фрустрации в ответ на неприятие другими (long-standing pattern of interpersonal rejection

sensitivity), которое не ограничивается эпизодами нарушения настроения и приводит к выраженному социальному и профессиональному снижению, а также отсутствие меланхолических и кататонических симптомов во время одного и того же эпизода. Был достигнут высокий уровень надежности ($\kappa=0,94$) для диагноза «депрессивное состояние с атипичными чертами».

Для диагностики текущей или наблюдаемой ранее дисморфофобии мы использовали полуструктурированное интервью (30). Пограничное, гистрионное, нарциссическое, избегающее, зависимое и обсессивно-компульсивное расстройства личности диагностировались с помощью соответствующих разделов Структурированного клинического интервью для оценки личностных расстройств оси II DSM-IV, версия 2.0 (SCID-II, 31).

Для оценки отдельных симптомов использовались следующие рейтинговые шкалы: Диагностическая шкала атипичной депрессии (ADDS, 32), полуструктурированное интервью, разработанное для оценки наличия и тяжести (в диапазоне от 1 до 6 баллов) атипичных особенностей в структуре депрессивного эпизода, Шкала депрессии Гамильтона (HRSD, 33) и ее модификация для оценки инвертированных вегетативно-соматических симптомов (34). Пациенты также заполняли контрольную шкалу симптомов Хопкинса (HSCL-90, 35).

Для анализа семейного анамнеза, эпидемиологических, клинических и динамических характеристик изученных подгрупп использовались t-критерий Стьюдента для сравнения количественных показателей (или U-критерий Манна-Уитни в случае необходимости) и критерий χ^2 для сравнения качественных показателей (или критерий Фишера при необходимости). Уровень двусторонних различий был значим при $p < 0,05$.

Оценка отдельных симптомов, ассоциированных с ПРЛ, проводилась с помощью мультифакторного анализа отклонений по показателям Шкалы ADDS, отдельных и общих показателей Шкалы HRSD, показателей инвертированных вегетативных симптомов Шкалы HRSD и пунктов Шкалы HSCL-90 как зависимых друг от друга критериев и диагноза ПРЛ как независимой переменной. С помощью метода многомерной логистической регрессии мы попробовали доказать роль аффективного характера и личностных расстройств как предрасполагающих факторов для диагностики ПРЛ в целом и отдельных его критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень биполярных расстройств (БР-I и БР-II) у изученных больных составил 24,6% ($n=26$), а с учетом фармакогенной гипомании — 31,8%. Если расширить критерии расстройств биполярного спектра, включив в них также депрессивные состояния, ассоциированные с гипертимным или циклотимным характером (в DSM-IV последние могут быть отнесены к биполярному расстройству БДУ), то этот уровень возрастет до 77,6% ($n=83$).

Пациенты с ПРЛ+ и ПРЛ- существенно не различались по полу, возрасту ко времени наблюдений, возрасту дебюта аффективного расстройства, начала лечения или первой госпитализации, количеству предшествующих депрессив-

Таблица 1 Демографические показатели и клинические характеристики пациентов с атипичной депрессией с сопутствующим пограничным расстройством личности (ПРЛ+) или без него (ПРЛ—).

	ПРЛ+ (n=46)	ПРЛ— (n=61)	t или β^2 (df=2)	p
Пол (% женщин)	87.0	86.7	0	0.99
Возраст (годы, среднее \pm SD)	30.0 \pm 7.7	32.7 \pm 9.4	-1.61	0.11
Возраст дебюта болезни (годы, среднее \pm SD)	22.2 \pm 7.8	23.2 \pm 8.2	-0.6	0.54
Возраст начала лечения (годы, среднее \pm SD)	24.6 \pm 8.9	26.3 \pm 10	-1	0.3
Возраст первой госпитализации (годы, среднее \pm SD)	18.2 \pm 15.0	18.3 \pm 17	0	0.98
Длительность текущего эпизода (месяцы, среднее \pm SD)	7.3 \pm 7.3	14.0 \pm 17.8	-2.41	0.02
Длительность болезни (годы, среднее \pm SD)	7.7 \pm 6.0	9.5 \pm 7.6	-1.28	0.2
Число предыдущих депрессивных эпизодов (среднее \pm SD)	3.3 \pm 2.8	4.0 \pm 4.0	-1.02	0.32
Число госпитализаций (среднее \pm SD)	1.1 \pm 1.8	1.5 \pm 2.8	-0.82	0.42
Резидуальные (межприступные) симптомы (%)	84.4	77.6	0.76	0.4
Число суицидальных попыток (среднее \pm SD)	1.1 \pm 1.6	0.9 \pm 1.9	0.38	0.7
Суицидальные попытки во время текущего эпизода (%)	32.6	15 \pm 24.6	0.84	0.04
Психические расстройства у ближайших родных (%)				
Большая депрессия	52.2	50.8	0.06	0.8
Биполярные расстройства	10.9	9.9	0.22	0.73
Паническое расстройство-агорафобия	8.7	16.4	1.37	0.24
Обсессивно-компульсивное расстройство	4.3	5.0	0.55	0.46
Генерализованное тревожное расстройство	4.3	0	2.7	0.1
Расстройства пищевого поведения	4.3	4.9	0.08	0.77
Алкогольная зависимость	2.2	5.0	0.55	0.46
Зависимость от ПАВ	4.3	0	2.70	0.1

ных эпизодов, наличие резидуальных симптомов, стрессовых факторов и суицидальных попыток в прошлом (таб. 1).

В обеих группах были близкие показатели по наследственной отягощенности аффективными, тревожными расстройствами, нарушениям пищевого поведения, а также зависимостям от алкоголя и ПАВ. Различались группы только по длительности текущего эпизода (он был короче у пациентов с ПРЛ+) и уровню суицидальных попыток во время последнего рецидива (выше в группе с ПРЛ+).

В отношении расстройств оси I (таб. 2) мы не получили значительных различий между группами, за исключением рубрики «рекуррентная депрессия», которая чаще встречалась в группе ПРЛ-. Заслуживает внимания тот факт, что биполярность, понимаемая как в узком, так и в широком смысле, не разделяла группы.

Среди тревожных расстройств (см. таб. 2) в обеих группах чаще всего встречались паническое расстройство и агорафобия, в то время как обсессивно-компульсивное расстройство, социофобия и генерализованное тревожное расстройство были менее распространены, однако их уровни были близки в обеих группах. Дисморфофобия и нервная булимия чаще регистрировались в группе ПРЛ+, а расстройства зависимости от алкоголя и ПАВ были одинаково распространены в обеих группах. Расстройства личности, относящиеся к тревожному или драматическому кластеру, отмечались у всех больных. Нарциссическое, зависимое и избегающее расстройства личности чаще встречались в группе ПРЛ+, чем ПРЛ-, как и циклотимный характер.

Данные мультифакторного анализа показали, что группы различались между собой по показателям Шкалы ADDS ($F=2,23$, $df=12/94$, $p=0,016$) и пунктам Шкалы HSCL-90 ($F=2,51$, $df=9/97$, $p=0,013$), но не по пунктам и общему показателю Шкалы HRSD, а также показателям инвертированных вегетативных симптомов Шкалы HRSD.

Последующий однофакторный анализ это подтвердил: у пациентов с ПРЛ (ПРЛ+) были значительно более высокие показатели по таким пунктам Шкалы ADDS, как ситуационно обусловленные смены настроения, чувствительность к межличностным контактам, снижение социального функционирования, избегание контактов с близкими и других видов контактов. Различия также были получены по ряду пунктов Шкалы HSCL-90: обсессивно-компульсивные симптомы, чувствительность к межличностным контактам, тревога, страх-враждебность, параноидные идеи и психотицизм (табл. 3).

С помощью метода многомерной логистической регрессии показано, что циклотимный характер, а также нарциссическое, зависимое и избегающее расстройства личности являлись предикторами ПРЛ (табл. 4). У пациентов с ПРЛ (ПРЛ+) циклотимный характер вносил существенный вклад в 6 из 9 перечисленных в DSM соответствующих критериев ПРЛ: попытки избежать реального или воображаемого отказа (efforts to avoid real or imagined abandonment), нестабильные и чересчур интенсивные отношения с окружающими, нарушение идентичности, импульсивность, повторяющееся суицидальное или аутоагрессивное поведение, эмоциональная нестабильность, выраженные ситуационные колебания настроения.

Зависимое расстройство личности ассоциировалось только с критерием «попытки избежать реального или воображаемого отказа». Избегающее расстройство личности было связано с такими критериями, как нестабильные и чересчур интенсивные отношения с окружающими, а также нарушения идентичности; гистрионное расстройство личности - с нестабильными и чересчур интенсивными отношениями с окружающими, эмоциональной нестабильностью и с выраженными ситуационными колебаниями

Таблица 2 Распространенность и коморбидность с расстройствами оси I и оси II пациентов с ПРЛ (ПРЛ+) и без него (ПРЛ-)

	ПРЛ+ (n=46)	ПРЛ- (n=61)	t или β^2 (df=2)	p
<i>Депрессивные типы (%)</i>				
Биполярное расстройство I типа	2,2	0	1,34	0,2
Биполярное расстройство II типа	26,1	21,3	0,33	0,6
Биполярное расстройство III типа (фармакогенная гипомания)	6,2	8,2	0,15	0,7
Биполярное расстройство БДУ (циклоидный/ гипертимный характер)	50,0	42,6	0,57	0,4
Биполярный спектр (в целом)	84,8	72,1	3,62	0,06
Депрессивный эпизод, рекуррентный	8,7	24,6	4,54	0,03
Депрессивный эпизод, единичный	4,4	3,3	0,83	0,8
<i>Тревожные расстройства (%)</i>				
Паническое расстройство	23,9	16,4	0,94	0,3
Паническое расстройство с агорафобией	50,0	42,6	0,58	0,4
Обсессивно-компульсивное расстройство	17,3	18,0	0,01	0,9
Социальная фобия	9 (19,6)	18 (29,5)	1,37	0,2
Генерализованное тревожное расстройство	4 (8,7)	4 (6,6)	0,17	0,7
<i>Другие расстройства оси I (%)</i>				
Дисморфофобия	55,8	36,1	3,99	0,05
Нервная анорексия	0	1,7	0,76	0,3
Нервная булимия	26,1	9,8	4,95	0,03
Зависимость от алкоголя	13,0	4,9	2,25	0,1
Зависимость от ПАВ	15,2	13,1	0,10	0,8
<i>Расстройства оси II (%)</i>				
Гистрионное	33,3	19,7	2,55	0,1
Нарциссическое	31,3	9,8	7,66	0,006
Обсессивно-компульсивное	34,8	29,5	1,29	0,6
Зависимое	63,0	34,4	8,63	0,003
Избегающее	73,3	52,5	4,76	0,03
<i>Аффективные характеры (%)</i>				
Депрессивный	17,4	27,9	0,23	0,2
Гипертимный	8,7	21,3	1,37	0,08
Циклотимный	58,7	27,9	11,72	0,001

настроения; нарциссическое расстройство личности — с импульсивностью.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе, по сравнению с более ранней публикацией (2), была расширена изученная выборка. Применяя «узкие критерии», базирующиеся на критериях DSM-IV, мы обнаружили, что 24% больных с атипичной депрессией могут быть считаться страдающими биполярными расстройствами. Использование же более широких критериев позволяет в 78% наблюдений предположить наличие «мягких» расстройств биполярного спектра, которые включают депрессивные состояния, сочетающиеся с гипоманиями, длящимися менее 4 дней, а также депрессивные эпизоды у личностей с циклотимным и гипертимным характером, которые не достигают порога, необходимого для диагноза БР-II в DSM-IV. Мы далеко не единственные исследователи, сообщающие о более высоком уровне распространенности расстройств биполярного спектра среди пациентов с атипичной депрессией (16,36,37).

В 43% случаев атипичные депрессии отвечали критериям DSM-IV для ПРЛ. Однако ПРЛ не являлось самым распространенным расстройством оси II. Так, более часто там встречались избегающее и зависимое расстройство личности, по-видимому, связанные с такими факторами,

как чувствительность к межличностным контактам и сепаратная тревога («separation anxiety»).

Группа ПРЛ+, по сравнению с группой ПРЛ-, характеризовалась более высоким уровнем коморбидности с расстройствами личности тревожного и драматического кластеров оси II, в частности с нарциссическим, избегающим и зависимым расстройствами личности. Однако более значимой являлась связь больных обеих групп с циклотимным характером, что согласуется с мнением о связи характерных черт ПРЛ с эмоциональной нестабильностью циклоидного круга (4,6,12).

Методами логистической регрессии показано, что циклотимные черты объясняют многие, хотя и не все, особенности связи атипичной депрессии с ПРЛ, в частности, избегание отказа (avoidance of abandonment), нестабильные отношения с окружающими, нарушение идентичности, импульсивность, самоповреждающее поведение, раздражительность и повышенную реактивность. Нарциссическое расстройство личности, по-видимому, связано с импульсивностью, гистрионное расстройство личности объясняет нестабильные и чересчур интенсивные отношения с окружающими, эмоциональную нестабильность и выраженные ситуационные колебания настроения. Не так давно было показано, что наличие симптомов гипомании у молодых людей с нарциссическими и гистрионными чертами повышает вероятность суицидальных мыслей. Остается, правда, неясным, «что на что влияет: симптомы эмоциональных

Таблица 3 Клиническая характеристика пациентов с ПРЛ (ПРЛ+) и без ПРЛ (ПРЛ-)

	ПРЛ+ (n=46)	ПРЛ- (n=61)	t	p
<i>Шкала атипичной депрессии (среднее± SD)</i>				
Обычная реактивность	53,5±25,5	44,4±18,3	2,09	0,04
Максимальная реактивность	70,2±15,8	65,1±12,1	1,9	0,06
Сенситивность	4,8±0,9	4,5±0,9	1,86	0,07
Качество отношений	4,3±1,0	3,5±1,1	2,05	0,04
Функциональное снижение	4,3±1,0	3,6±1,1	2,51	0,01
Избегание контактов с близкими	3,9±1,0	4,2±1,3	2,02	0,05
Избегание других контактов	4,0±1,2	3,6±1,1	2,07	0,04
«Свинцовый паралич»	4,6±1,2	4,2±1,3	1,72	0,09
Повышение аппетита	3,2±1,8	3,5±1,6	-0,86	0,4
Повышение количества съеденной пищи	3,2±1,8	3,3±1,6	-0,84	0,4
Прибавка в весе	2,4±1,6	2,8±1,4	-1,51	0,1
Прибавка в весе-повышение аппетита	2,3±2,0	2,5±2,0	-0,82	0,4
Гиперсомния	3,5±3,1	2,9±2,8	1,06	0,3
<i>Факторы Шкалы Гамильтона (среднее± SD)</i>				
Тревога-соматизация	0,9±0,3	0,9±0,4	-0,003	0,99
Вес	0,2±0,5	0,1±0,3	1,48	0,1
Когнитивные нарушения	1,0±0,5	0,8±0,4	2,04	0,04
Суточные колебания	1,2±0,7	1,0±0,7	1,63	0,1
Замедленность	1,4±0,7	1,3±0,5	1,6	0,1
Нарушения сна	0,5±0,5	0,5±0,5	-0,02	0,98
В целом	21,2±5,2	18,8±6,2	2,05	0,04
<i>Шкала Гамильтона для инвертированных симптомов (среднее± SD)</i>				
Отсутствие энергии	2,9±0,8	2,9±0,9	0,15	0,9
Социальная изоляция	1,7±1,0	1,8±1,1	-0,67	0,5
Повышенный аппетит	1,4 ±0,4	1,5±1,1	-0,28	0,8
Увеличение потребления пищи	1,3±1,2	1,5±1,1	-0,55	0,6
Стремление к углеводным продуктам	1,5±1,2	1,6±1,1	-0,42	0,7
Повышение веса	0,7±0,8	0,9±0,8	-1,6	0,1
Гиперсомния	1,9±1,7	1,5±1,5	1,3	0,2
<i>HSCL-90 (среднее± SD)</i>				
Соматизация	1,7±0,9	1,4±0,8	1,5	0,15
Обсессивно-компульсивные симптомы	2,1±0,9	1,9±1,0	1,9	0,1
Сенситивность	1,9±1,0	1,5±0,9	2,3	0,02
Депрессия	2,4±0,9	2,1±0,9	1,2	0,25
Тревога	2,0±1,0	1,5±0,9	2,5	0,01
Тревога-враждебность	1,7±1,0	0,9±0,7	4,0	0,0001
Фобическая тревога	1,3±1,0	1,0±0,7	1,4	0,09
Параноидные мысли	1,9±1,0	1,4±0,9	2,9	0,005
Психотицизм	1,4±0,8	1,0±0,7	2,5	0,01

расстройств на личность («гипотеза отпечатка»), или наоборот» (39).

Согласно Henry (39), ПРЛ и БР-II характеризуются различными типами аффективной лабильности: переход от раздражения и тревоги к нормальному настроению наблюдается при ПРЛ, в то время как переход от эуимии к депрессии и повышенному настроению и наоборот встречается у пациентов с БР-II. В наших наблюдениях лабильность настроения, враждебность и тревожно-избегающе-сенситивные черты, по-видимому, связаны с циклотимным характером. Другие авторы рассматривают аффективную лабильность при ПРЛ как одно из проявлений пролонгированной ультрабыстрой цикличности, которая сопровождается очень быстрой сменой настроения (40). Последнее утверждение напоминает классические описания циклотимии (1).

Гипотетически можно утверждать, что циклотимный диатез может быть связующей нитью между нарушением настроения, тревожными симптомами и расстройствами

импульсивности. Тревожно-сенситивные черты и враждебно-импульсивно-аддиктивное поведение скорее являются типичными характеристиками этого диатеза (41,42), преимущественно указывающего на семейную предрасположенность (43,44), чем отдельными, независимыми друг от друга, состояниями. Высокая коморбидность расстройств настроения, тревоги и импульсивности с ПРЛ была показана Zanagini с соавт. (45) на большой выборке госпитализированных пациентов с тяжелыми личностными расстройствами с их последующим катamnестическим наблюдением в течение 6 лет (46). Недавно было обнаружено, что коморбидность в течение жизни аффективных расстройств (расстройств настроения и тревоги) и расстройств импульсивности (злоупотребление алкоголем и нарушения пищевого поведения) значительно повышает вероятность диагноза ПРЛ (47). К сожалению, как это часто наблюдается среди исследователей «пограничных» («borderline») состояний, авторы последней работы не изучали циклотимию и другие расстройства биполярного спектра со специфичес-

Таблица 4 Отношения шансов (odd ratios) и доверительные интервалы для постановки диагноза и критериев ПРЛ по DSM-IV

	Аффективные характеры				Расстройства личности			
	Гипер- тимный	Депрес- сивный	Цикло- тимный	Зависимое тимный	Избегающее	Гистри- онное	Нарцис- сическое	Обсессивно- компульси- вное
Пограничное расстройство личности*****			2,02 (1,6-2,5)	1,50 (1,1-1,9)	1,62 (1,1-2,1)			1,81 (1,2-2,4)
Попытки избежать реального или мнимого отказа*****			1,64 (1,2-2,6)	2,17 (1,8-2,6)				
Нестабильные и интенсивные межличностные отношения*****			2,66 (2,2-3,2)		1,94 (1,4-2,4)	3,83 (3,1-4,5)		
Нарушение идентичности***			1,74 (1,3-2,2)		1,66 (1,2-2,1)			
Импульсивность*****			2,23 (1,8-2,6)				1,75 (1,2-2,3)	
Повторные суицидальные попытки или аутоагрессивное поведение*			1,67 (1,3-2,1)					
Аффективная нестабильность, ситуационные колебания настроения****			1,67 (1,2-2,1)			2,06 (1,4-2,7)		
Хроническое чувство пустоты**								
Интенсивные, трудно контролируемые вспышки гнева								
Транзиторные, ситуационные параноидные идеи или тяжелые диссоциативные симптомы								

*p<0,01; **p<0,007; ***p<0,003; ****p<0,002; *****p<0,0001;

кими чертами, что, возможно, связано с практикой использования DSM-IV, где ПРЛ отличают от БР-II на основании «лабильности настроения». Последнее утверждение можно поставить под сомнение на основании исследования большого числа пациентов с депрессивными состояниями, которые проспективно наблюдались группой ученых по изучению депрессий из Национального института психического здоровья (NIMH), в котором было показано, что лабильность настроения являются типичным предиктором последующего БР-II (48).

Конечно, для того, чтобы понять предполагаемую связь характера и особенностей развития со сложными аффективными состояниями, которые мы описали, нужны методологически более точные проспективные исследования. Здесь следует напомнить о нашей работе по изучению «мягкой» биполярности среди пациентов с атипичной депрессией и симптомами ПРЛ (50), в которой было показано, что чрезвычайно важно защитить больных от индуцированных антидепрессантами изменений в состоянии и быстрой цикличности и стараться использовать фармакологические и психологические подходы, направленные на

предотвращение внезапной смены настроения и, как их следствие, симптомов импульсивности, враждебности и агрессивного поведения.

Список литературы

1. Akiskal HS. Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the "borderline" realm. *Psychiatr Clin North Am* 1981;4:25-46.
2. Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L et al. The high prevalence of "soft" bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry* 1998;39:63-71.
3. Himmelhoch JM, Thase ME (eds). The vagaries of the concept of atypical depression. New York: Plenum, 1989.
4. Levitt AJ, Joffe RT, Ennis J et al. The prevalence of cyclothymia in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;51:335-9.
5. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:62-5.
6. Deltito J, Martin L, Riefkohl J et al. Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum? *J Affect Disord* 2001;67:221-8.
7. West ED, Dally PJ. Effects of iproniazid in depressive syn-

- dromes. *BMJ* 1959;1:1491-4.
8. Davidson JR, Miller RD, Turnbull CD et al. Atypical depression. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:527-34.
 9. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ et al. Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable atypical depression: defining syndrome boundaries of selective MAOI responders. *Am J Psychiatry* 1988;145:306-11.
 10. Liebowitz MR, Klein DF. Interrelationship of hysteroid dysphoria and borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1981;4:67-87.
 11. Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry* 1976;11:31-42.
 12. Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH et al. Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977;134:1227-33.
 13. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG et al. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991;148:910-6.
 14. Posternak MA, Zimmerman M. Partial validation of the atypical features subtype of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:70-6.
 15. Robertson HA, Lam RW, Stewart JN et al. Atypical depressive symptoms and clusters in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:421-7.
 16. Benazzi F. Atypical depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study. *Compr Psychiatry* 1999;40:80-3.
 17. Zubieta JK, Pande AC, Demitrack MA. Two year follow-up of atypical depression. *J Psychiatr Res* 1999;33:23-9.
 18. Akiskal HS, Chen SE, Davis GC et al. Borderline: an adjective in search of a noun. *J Clin Psychiatry* 1985;46:41-8.
 19. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M et al. The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:624-9.
 20. Cassano GB, Akiskal HS, Musetti L et al. Psychopathology, temperament, and past course in primary major depressions. 2. Toward a redefinition of bipolarity with a new semistructured interview for depression. *Psychopathology* 1989;22:278-88.
 21. Perugi G, Musetti L, Simonini E et al. Gender-mediated clinical features of depressive illness. The importance of temperamental differences. *Br J Psychiatry* 1990;157:835-41.
 22. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord* 1997;43:169-80.
 23. Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL et al. The family history method using diagnostic criteria. Reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:1229-35.
 24. Perugi G, Toni C, Traverso MC et al. The role of cyclothymia in atypical depression: toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection. *J Affect Disord* 2003;73:87-98.
 25. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:68-73.
 26. Schneider K. Psychopathic personalities. London: Cassell, 1958.
 27. Akiskal HS. New insights into the nature and heterogeneity of mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1989;50(Suppl.):6-10.
 28. Benazzi F. Is 4 days the minimum duration of hypomania in bipolar II disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251:32-4.
 29. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59(Suppl. 1):S5-30.
 30. Perugi G, Giannotti D, Di Vaio S et al. Fluvoxamine in the treatment of body dysmorphic disorder (dysmorphophobia). *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:247-54.
 31. First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al (eds). Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II). Version 2.0. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1994.
 32. Stewart JW, McGrath PJ, Rabkin JG et al. Atypical depression. A valid clinical entity? *Psychiatr Clin North Am* 1993;16:479-95.
 33. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-96.
 34. Wallach JD. A connection between bulimia and depression? *Am J Psychiatry* 1986;143:390-1.
 35. Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale — preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973; 9:13-28.
 36. Ebert D, Barocka A. The early course of atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;241:131-2.
 37. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002;47:125-34.
 38. Shahar G, Scotti MA, Rudd MD et al. Hypomanic symptoms predict an increase in narcissistic and histrionic personality disorder features in suicidal young adults. *Depress Anxiety* 2008;25:892-8.
 39. Henry C, Mitropoulou V, New AS et al. Affective instability and impulsivity in borderline personality and bipolar II disorders: similarities and differences. *J Psychiatr Res* 2001;35:307-12.
 40. Mackinnon DF, Pies R. Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2006;8:1-14.
 41. Perugi G, Akiskal HS. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin North Am* 2002;25:713-37.
 42. McElroy SL, Kotwal R, Keck PE, Jr. et al. Comorbidity of bipolar and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulations? *J Affect Disord* 2005;86:107-27.
 43. Zanarini MC, Barison LK, Frankenburg FR et al. Family history study of the familial coaggregation of borderline personality disorder with axis I and nonborderline dramatic cluster axis II disorders. *J Pers Disord* 2009;23:357-69.
 44. Evans LM, Akiskal HS, Greenwood TA et al. Suggestive linkage of a chromosomal locus on 18p11 to cyclothymic temperament in bipolar disorder families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147:326-32.
 45. Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED et al. Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:1733-9.
 46. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J et al. Axis I comorbidity in patients with borderline personality disorder: 6-year follow-up and prediction of time to remission. *Am J Psychiatry* 2004;161:2108-14.
 47. Grant BF, Chou SP, Goldstein RB et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2008;69:533-45.
 48. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ et al. Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:114-23.
 49. Akiskal HS. Demystifying borderline personality: critique of the concept and unorthodox reflections on its natural kinship with the bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:401-7.

Соматические заболевания у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами

I. Распространенность, влияние фармакотерапии и неравенство в оказании медицинской помощи

MARC DE HERT¹, CHRISTOPH U. CORRELL², JULIO BOBES³, MARCELO CETKOVICH-BAKMAS⁴, DAN COHEN⁵, ITSUO ASAI⁶, JOHAN DETRAUX¹, SHIV GAUTAM⁷, HANS-JURGEN MULLER⁸, DAVID M. NDETEI⁹, JOHN W. NEWCOMER¹⁰, RICHARD UWAKWE¹¹, STEFAN LEUCHT¹²

¹University Psychiatric Center, Catholic University Leuven, Leuvensesteenweg 517,3070 Kortenberg, Belgium; ²Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA; ³Department of Medicine - Psychiatry, University of Oviedo-CIBERSAM, Spain; ⁴Department of Psychiatry, Institute of Cognitive Neurology, and Department of Psychiatry, Institute of Neurosciences, Favaloro University Hospital, Buenos Aires, Argentina; ⁵Department of Epidemiology, University of Groningen, The Netherlands; ⁶Japanese Society of Transcultural Psychiatry; ⁷Psychiatric Centre, Medical College, Jaipur, India; ⁸Department of Psychiatry, University of Munich, Germany; ⁹University of Nairobi and Africa Mental Health Foundation, Nairobi, Kenya; ¹⁰Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA; ¹¹Faculty of Medicine, Nnamdi Azikiwe University, Nnewi Campus, Nigeria; ¹²Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität München, Munich, Germany

Продолжительность жизни людей с тяжелым психическим заболеванием (ТПЗ) меньше по сравнению с общей популяцией. Эта повышенная смертность в основном обусловлена соматическими заболеваниями. Мы сообщаем о показателях распространенности различных соматических заболеваний, а также важного индивидуального выбора образа жизни, побочных эффектов лечения психотропными препаратами и неравенства в доступе, использовании и предоставлении медицинской помощи, которые вносят вклад в эти неблагоприятные исходы соматического здоровья. Мы провели поиск в MEDLINE (1966-август 2010), сочетая термины медицинских предметных рубрик (Medical Subject Headings; MeSH-термины) шизофрении, биполярного расстройства и большого депрессивного расстройства с различными MeSH-терминами общих категорий соматических заболеваний, чтобы отобрать путем перекрестных ссылок подходящие обзоры и дополнительные сходные исследования для определения величин распространенности и факторов, которые вносят вклад в повышенные показатели заболеваемости и смертности. Более распространенными среди лиц с ТПЗ по сравнению с общей популяцией являются заболевания, связанные с питанием, метаболические, сердечно-сосудистые, вирусные заболевания, заболевания дыхательных путей, опорно-двигательного аппарата, сексуальная дисфункция, осложнения беременности, стоматогнатические заболевания и, возможно, рак, связанный с ожирением. Создается впечатление, что образ жизни, а также специфические факторы, связанные с лечением, ответственны за большую долю повышенного риска большинства из этих соматических заболеваний. Более того, достаточно доказательств того, что пациенты с ТПЗ с меньшей вероятностью получают медицинскую помощь по поводу большинства из этих болезней на стандартном уровне. Факторы образа жизни, относительно легкие для измерения, недостаточно принимаются во внимание при скрининге; базовое тестирование по многочисленным важным соматическим параметрам выполняется неудовлетворительно. Кроме модифицируемых факторов образа жизни и побочных эффектов психотропных препаратов, для лиц с ТПЗ следует улучшить доступ к медицинской помощи и ее качество.

Ключевые слова: соматические заболевания, тяжелые психические заболевания, биполярное расстройство, депрессия, шизофрения, психотропные препараты, неравенство в сфере здоровья

(World Psychiatry 2011; 10; 52-57)

Ряд обзоров и исследований продемонстрировал, что у людей с тяжелым психическим заболеванием (ТПЗ), включая шизофрению, биполярное расстройство, шизоаффективное расстройство и большое депрессивное расстройство, отмечается значительная смертность, в 2-3 раза превышающая таковую в общей популяции (1-21). Этот разрыв по показателю смертности, который выражается в сокращении ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с ТПЗ на 13-30 лет (4,5,22-27), в последние десятилетия увеличился (11,28-30), даже в тех странах, где качество системы здравоохранения в целом признается хорошим (11). Около 60 % этой повышенной смертности обусловлено соматическими заболеваниями (27,31).

Лица с ТПЗ склонны к многочисленным и разнообразным проблемам соматического здоровья (табл.1). Хотя эти заболевания распространены и в общей попу-

ляции, их влияние на лиц с ТПЗ значительно сильнее (31,32).

Хотя плохое состояние соматического здоровья пациентов с ТПЗ зависит от многих факторов (33), повышенная заболеваемость и смертность, наблюдаемые в этой популяции, в основном обусловлены большей распространенностью модифицируемых факторов риска, многие из которых имеют отношение к индивидуальному выбору образа жизни (31). Однако это не все. Складывается впечатление, что соматическому благополучию лиц с (тяжелым) психическим заболеванием десятилетиями не уделялось внимания (15) и все еще не уделяется сегодня (7,34-39,40,41). Все больше доказательств того, что в эти неблагоприятные исходы с точки зрения соматического здоровья вносит вклад неравенство не только в доступности и использовании медицинской помощи, но также и в ее предоставлении (33-39).

Таблица 1 Соматические заболевания с повышенной частотой встречаемости при тяжелом психическом заболевании (из 15)

Категория заболеваний	Заболевания, связанные с питанием и метаболические заболевания
Соматические заболевания с повышенной частотой	Туберкулез (+)
Бактериальные инфекции и микозы	ВИЧ (++) , гепатит В/С (+)
Вирусные заболевания	Рак, связанный с ожирением (+)
Новообразования	Остеопороз / сниженная минеральная плотность костей (+)
Заболевания опорно-двигательного аппарата	Плохое состояние зубов (+)
Стоматогнатические заболевания	Нарушение функции легких (+)
Заболевания дыхательных путей	Сексуальная дисфункция (+)
Урологические заболевания	Акушерские осложнения (++)
Гинекологические заболевания и осложнения беременности	Инсульт, инфаркт миокарда, гипертония, другие сердечные и сосудистые заболевания (++)
Сердечно-сосудистые заболевания	Ожирение (++) , сахарный диабет (+), метаболический синдром (++) , гиперлипидемия (++)

(++) очень надежные свидетельства повышенного риска, (+) надежные свидетельства повышенного риска

39). Взаимное влияние пациента, предоставляющего помощь лица и системных факторов создают ситуацию, при которой доступ к медицинской помощи и ее качество для лиц с ТПЗ становятся проблематичными (31). Не то, чтобы это было совсем неожиданно, поскольку сегодня мы находимся в ситуации, когда разрыв внутри страны и между странами в доступе к помощи больше, чем в недавнем прошлом (42). Таким образом, эта растущая проблема медицинской коморбидности и ранней смертности людей с ТПЗ требует срочного вмешательства.

Эта статья освещает распространенность соматических проблем среди лиц с ТПЗ. Далее рассматриваются факторы, влияющие на соматическое здоровье этих людей, такие, как психотропные препараты (антипсихотики, антидепрессанты и стабилизаторы настроения), индивидуальный образ жизни (например, курение, диета, физическая активность), психиатрические симптомы, а также неравенство при оказании медицинской помощи. Это скорее избирательный, чем систематический обзор клинических данных по соматическим проблемам у пациентов с ТПЗ, поскольку мы не включили сюда все соматические заболевания. Мы провели поиск в MEDLINE (1966-август 2010) данных по эпидемиологии, заболеваемости и смертности с точки зрения связи между соматическими заболеваниями и шизофренией, биполярным расстройством, большим депрессивным расстройством. Мы сочетали термины медицинских предметных рубрик (Medical Subject Headings; MeSH-термины) для этих психиатрических заболеваний с различными MeSH-терминами крупных категорий общесоматических заболеваний. Включены обзоры, подходящие для определения распространенности и факторов, вносящих вклад в повышение показателей заболеваемости и смертности. Проводился поиск по спискам источников обзоров по дополнительным сходным исследованиям. Более того, при необходимости получения более конкретной информации для некоторых общих категорий соматических заболеваний (например, респираторные заболевания) в качестве поискового термина мы использовали также название конкретного соматического заболевания.

СОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ТПЗ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЕМ ПСИХОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Ожирение

Ожирение становится значительным и все возрастающим критическим состоянием здоровья как в развитых, так и развивающихся странах (43,44). У людей с ожирением меньше продолжительность жизни и выше риск ряда общемедицинских состояний, включая сахарный диабет II типа (СД) (относительный риск, $OR > 3$), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ($OR > 3$), дислипидемию ($OR > 3$), гипертонию ($OR > 2-3$), проблемы с дыханием ($OR > 3$), аномалии половых гормонов ($OR > 1-2$) и некоторые виды рака, например, прямой кишки ($OR > 1-2$) (22,45-49, 50).

Существует несколько методов оценки избыточного веса и ожирения. Индекс массы тела (ИМТ) является прямым вычислением на основании роста и веса ($\text{кг}/\text{м}^2$). ИМТ $\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ соответствует избыточному весу, ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ — ожирению (31). Известно, что ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ уменьшает ожидаемую продолжительность жизни (48, 51). Однако на основании данных о более высоком риске заболеваемости и смертности при ИМТ ниже $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ в азиатских популяциях порог определения избыточного веса для этих популяций изменен на ИМТ $\geq 23 \text{ кг}/\text{м}^2$, а порог ожирения — на ИМТ $\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$. Обхват талии (ОТ), измеряющий абдоминальную или центральную тучность, является потенциально более валидным и адекватным по сравнению с ИМТ предиктором риска ССЗ, СД II типа и других метаболических состояний риска (31). Накопленные данные свидетельствуют, что для азиатских популяций должны применяться меньшие крайние точки по показателю ОТ, так как они склонны к заболеваемости и смертности, связанным с ожирением, при меньших значениях ОТ (52-56). Международная федерация диабета (International Diabetes Federation; IDF) предоставляет гендерно- и расовоспецифические критерии определения ОТ для выявления людей с центральным ожирением, модифицируя этот критерий таким образом, чтобы сделать его полезным для неевропеоидных популяций (табл. 2). Однако для определения адекватных крайних точек ОТ в различных этнических группах,

Таблица 2 Этнотипические крайние значения обхвата талии, указывающие на абдоминальное ожирение (см. 57-62)

	Европейские, африканские южнее Сахары, средиземноморские и ближневосточные популяции	Южноазиаты, китайцы, этнические южно- и центральноамериканцы популяции	Японцы	Североамериканцы
Мужчины	≥94 см	≥90 см	≥90 см	≥102 см
Женщины	≥80 см	≥80 см	≥82-85 см	≥88 см

особенно для женщин, требуются долговременные проспективные исследования (57).

Ожирение у пациентов с ТПЗ

ТПЗ и ожирение перекрываются клинически значимым образом (45). Растущий объем данных указывает, что лица с ТПЗ находятся (по сравнению с общей популяцией) в зоне повышенного риска избыточного веса (т.е. ИМТ = 25-29,9; кроме азиатских популяций с ИМТ = 23-24,9), ожирения (т.е. ИМТ ≥ 30; кроме азиатских популяций: ИМТ ≥ 25) и абдоминального ожирения (см. табл. 2) (63-75), даже на ранних стадиях заболевания и/или без фармакотерапии (76-78). Риск ожирения у лиц с ТПЗ, однако, варьирует в зависимости от диагноза. У пациентов с шизофренией вероятность ожирения повышена в 2,8-3,5 раза (79). По некоторым исследованиям, проведенным в США и Канаде, коэффициент ожирения (ИМТ ≥ 30) у пациентов с шизофренией составил 42-60% (63,79,80). С другой стороны, у страдающих большим

депрессивным или биполярным расстройством, вероятность ожирения (ИМТ ≥ 30) повышена в 1,2-1,5 раза (44,69,70,81,82). Клинические исследования свидетельствуют, что до 68 % обращающихся за помощью пациентов с биполярным расстройством имеют избыточный вес или ожирение (83). Одно исследование обнаружило показатель ожирения (ИМТ ≥ 30) 57,8% у лиц с тяжелой депрессией (84).

У пациентов с ТПЗ, как и в общей популяции, ожирение связано с как с факторами образа жизни (например, недостаток физической активности, неправильное питание), так и с факторами, связанными с болезнью (негативные, дезорганизованные и депрессивные симптомы), а также лечением, включая влияние на вес некоторых психотропных агентов. Побочные явления, такие, как седация, также следует рассматривать в качестве потенциальных факторов, вносящих вклад в набор веса, в дополнение к до сих пор полностью не выясненному влиянию препаратов на аппетит и прием пищи (45,73,50,85-87).

Таблица 3 Влияние на прибавку в весе психотропных агентов, используемых при ТПЗ (см. 45,63-65,87,95,99,104,120,121-130)

Класс препаратов	Потеря веса	Относительная нейтральность для изменения веса	Прибавка в весе
Антидепрессанты	Бупропион Флуоксетин	Циталопрам Дулоксетин Эсциталопрам Нефазодон Сертралин Венлафаксинд	<i>Значительная</i> Амитриптилин Имипрамин Миртазапин <i>Умеренная</i> Нортриптилин Пароксетин
Антиконвульсанты / стабилизаторы dd настроения	Топирамат Зонисамид	Ламотриджин Окскарбазепин	<i>Значительная</i> Литий Вальпроат <i>Умеренная</i> Карбамазепин Габапентин
Антипсихотики	Арипипразол (у лиц до лечения) Молиндон (у лиц до лечения) Зипразидон (у лиц до лечения)	Амисульприд Арипипразол Асенапин Флуфеназин Галоперидол Луразидон Перфеназин Зипразидон	<i>Значительная</i> Хлорпромазин Клозапин Оланзапин <i>Умеренная</i> Илоперидон Кветиапин Рisperидон Тиоридазин Зотепин

Таблица 4 Рабочие определения МетС (см. 57,185-194)

Критерий	WHO (1998, 1999)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (2001, 2004)	AACE/ACE (2003)	IDF (2005)	IDF & AHA/NHLBI (2009)
Требуемый фактор	НПГ, НУГН, СД II типа и/или инсулиновая	Инсулиновая резистентность	Нет	Минимум один из специфических факторов риска (например, ожирение, сидячий образ жизни, возраст > 40 лет)	Центральное	Нет
	плюс любые 2 или более из следующих	плюс любые 2 из следующих	но любые 3 или более из следующих	плюс любые 2 или более из следующих	плюс любые 2 из следующих	но любые 3 или более из следующих
Дополнительные факторы						
Ожирение	Соотношение талия-бёдра >0,90 (мужчины) Соотношение талия-бёдра >85 (женщины) и/или ИМТ>30 кг/м ²	ОТ=94 см (мужчины) ОТ=80 см (женщины)	ОТ≥102 см (мужчины) ОТ≥88 см (женщины)	ИМТ >25 кг/м ² или ОТ>102 см (мужчины) ОТ>89 см (женщины) (на 10-15 % меньше для неевропеоидов)		Увеличенный ОТ и специфичные для страны определения согласно IDF и АНА / NHLBI пока не будет доступно больше данных
Триглицериды	≥150 мг/дл (≥1,7 ммоль/л) или/не	>177 мг/дл (>2,0 ммоль/л)	≥150 мг/дл (≥1,7 ммоль/л) или Л повышенного уровня триглицеридов	>150 мг/дл	≥150 мг/дл (≥1,7 ммоль/л) или Л липидных нарушений	≥150 мг/дл (≥1,7 ммоль/л) (Л повышенного уровня триглицеридов является альтернативны м индикатором)
ЛПВП-холестерин	<35 мг/дл (<0,9 ммоль/л) (мужчины) <39 мг/дл (<1,0 ммоль/л) (женщины)	<40 мг/дл (<1,0 ммоль/л) (мужчины и женщины) или Л дислипидемии	<40 мг/дл (<1,03 ммоль/л) (мужчины) <50 мг/дл (<1,29 ммоль/л) (женщины) или Л сниженного уровня ЛПВП-холестерина	<40 мг/дл (мужчины) <50 мг/дл (женщины)	<40 мг/дл (<1,03 ммоль/л) (мужчины) <50 мг/дл (<1,29 ммоль/л) (женщины) или Л липидных нарушений	<40 мг/дл (<1,0 ммоль/л) (мужчины) <50 мг/дл (<1,3 ммоль/л) (женщины) (Л сниженного уровня ЛПВП-холестерина является альтернативным индикатором)
Артериальное давление	≥160/90 мм рт. ст. (позже изменено на ≥140/90 мм рт. ст.)	≥140/90 мм рт. ст. или Л гипертонии	≥130/85 мм рт. ст. или Л гипертонии	>130/85 мм рт. ст.	≥130/85 мм рт. ст. или антигипертен- зивное	≥130/85 мм рт. ст. (антигипертен- зивное Л у пациента с гипертонией в анамнезе является альтернативным индикатором)
Глюкоза	НПГ, НУГН ≥110 мг/дл) ≥6,1 ммоль/л) или СД II типа	НПГ или НУГН ≥110 мг/дл) ≥6,1 ммоль/л) (но СД нет)	≥110 мг/дл ≥6,1 ммоль/л) (включая СД) (позже изменено на ≥100 мг/дл ≥5,6 ммоль/л) или Л повышенного уровня глюкозы	110-125 мг/дл	≥100 мг/дл ≥5,6 ммоль/л) или диагностированный ранее СД II типа	≥100 мг/дл ≥5,6 ммоль/л) (Л повышенного уровня глюкозы является альтернативным индикатором)
Другое	Микроальбуминурия (показатель выведения альбумина с мочой ≥20 мкг/мин или соотношение альбумин: креатинин ≥20 мг/г) (позже изменено на ≥30 мг/г)					

WHO: World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения); EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance (Европейская группа по изучению инсулиновой резистентности); NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (Национальный экспертный совет по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых); AACE/ACE: American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (Американская ассоциация клинических эндокринологов/Американский колледж эндокринологии); IDF: International Diabetes Federation (Международная федерация диабета); AHA/NHLBI: American Heart Association /National Heart, Lung, and Blood Institute (Американская ассоциация сердца/Национальный институт сердца, легких и крови); НПГ — нарушение переносимости глюкозы; НУГН — нарушение уровня глюкозы натощак; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — обхват талии; Л — лечение; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Прибавка в весе во время острого и поддерживающего лечения у пациентов с шизофренией является четко установленным побочным эффектом антипсихотиков (АП), наблюдающимся у 15-72% пациентов (26,50,77,88-98). В литературе появляется все больше данных о подобных эффектах у пациентов с биполярным расстройством (65,83,99). Среди АП существует иерархия по риску прибавки в весе, подтвержденная различными исследованиями и мета-анализом (88,92,100-106). Прибавка в весе наибольшая при приеме клозапина и оланзапина (107,108), тогда как кветиапин и рисперидон имеют промежуточный риск. Арипипразол, асенапин, амисульприд и zipразидон мало влияют на вес. Недавний систематический обзор рандомизированных плацебо-контролируемых исследований новых АП у детей и подростков (моложе 18 лет) выявил такую же иерархию риска прибавки в весе и в этой уязвимой популяции (109). Среди конвенциональных АП так называемые мягкодействующие агенты, такие как хлорпромазин и тиоридазин, обладают более высоким риском, чем сильнодействующие препараты, такие, как галоперидол (110-112). Однако нет агента, который следует расценивать как действительно нейтральный в отношении веса, так как пропорция лиц с прибавкой в весе $\geq 7\%$ была выше при приеме любого атипичного АП, чем плацебо (92), и, как было обнаружено, все АП вызывают значительную прибавку в весе у пациентов, не принимавших ранее АП, или пациентов с первым эпизодом (113-115). Даже амисульприд, zipразидон и малые дозы галоперидола в 12-месячном исследовании АП у пациентов с первым эпизодом продемонстрировали к его окончанию заметную прибавку в весе в 9,7 кг, 4,8 кг и 6,3 кг соответственно (102). Таким же образом (табл. 3) были связаны с прибавкой в весе такие антидепрессанты (АД), как пароксетин (116) и такие стабилизаторы настроения, как литий и вальпроат (117-119) (табл. 3).

Высокая индивидуальная вариабельность прибавки в весе, вызванной препаратами, предполагает влияние генетических факторов (50,122). Исследования генетических предикторов прибавки в весе при лечении АП были сосредоточены в основном, но не исключительно (131), на полиморфизме генов HTR2C (132-135) и LEPR (135, 136). Хотя результаты и обнадеживающие, роль генетических факторов в предсказании этих тяжелых побочных эффектов остается делом будущего.

Метаболический синдром

Ожирение часто связано с метаболическим синдромом (МетС), кластером аномалий, который в 5-6 раз повышает риск развития СД II типа и в 3-6 раз риск смертности по причине коронарной болезни сердца (137-144).

Некоторые данные подкрепляют гипотезу о том, что МетС или компоненты МетС могут быть важными этиологическими факторами определенных видов рака (например, рака прямой кишки) (145,146).

Существуют некоторые противоречия относительно того, является ли МетС истинным синдромом (57,147-149) и,

несмотря на различия между дефинициями в конкретных критериях (табл. 4), имеется согласованное мнение, что главные характеристики синдрома включают центральное ожирение, гипертонию, дислипидемию, непереносимость глюкозы или резистентность к инсулину (45,137,150). Исследования показывают большую вариабельность в оценках распространенности МетС по дефинициям, странам или регионам, полу, этническим и возрастным группам (137). Сообщается о его относительно более высокой распространенности в странах Северной и Южной Америки (151-154) по сравнению с другими странами или регионами мира (137).

МетС у пациентов с ТПЗ

МетС был очень распространен среди пациентов с шизофренией проходивших лечение. Проценты значительно варьируют в зависимости от используемых критериев МетС, пола, этнической принадлежности, страны, возрастной группы и лечения АП (между 19,4% и 68%) (155-167). Однако почти не вызывает споров, что у лиц с шизофренией демонстрируют более высокая распространенность МетС, чем у лиц с аналогичными демографическими характеристиками в общей популяции во всем мире (168). Сообщалось, что показатели МетС у пациентов с биполярным и шизоаффективным расстройством составляли 22-30% (143,169,170) и 42% (171) соответственно.

Табл. 5 подытоживает потенциальную способность различных АП препаратов вызывать или ухудшать метаболический синдром. Тем не менее, образ жизни и поведенческие паттерны (курение, низкий уровень физической активности, привычная диета) также играют важную роль в распространенности МетС в популяции с ТПЗ (118,168,176).

Таблица 5 Приблизительная относительная вероятность метаболических нарушений при применении АП препаратов (172-175)

Препарат	МетС
Хлорпромазин	Высокая (? , ограниченные данные)
Клозапин	Высокая
Оланзапин	Высокая
Кветиапин	Умеренная
Амисульприд	Ниже средней
Илоперидол	Ниже средней (? , ограниченные данные)
Рisperидон	Ниже средней
Сертиндол	Ниже средней
Азенапин	Низкая (? , ограниченные данные)
Арипипразол	Низкая
Галоперидол	Низкая
Луразидон	Низкая (? , ограниченные данные)
Перфеназин	Низкая
Zipразидон	Низкая

Неравенство медицинской помощи

Высока доля пациентов с ТПЗ, не прошедших тестирование для оценки метаболических факторов риска, даже относительно простых и легких для измерения, таких, как ожирение и артериальное давление (141,177-181). В насто-

ящее время ни психиатры, ни врачи первичной сети не проводят тщательного скрининга или мониторинга метаболических факторов риска у пациентов, получающих АП препараты (173). Даже после рекомендаций FDA (Food and Drug Administration) и ADA (American Diabetes Association) / APA (American Psychiatric Association) по новым АП частота тестирования исходного уровня глюкозы и липидов мало изменилась. Несколько крупных фармакоэпидемиологических исследований лиц начавших прием новых АП (с большими непсихиатрическими контрольными группами), продемонстрировали низкие средние исходные показатели метаболических тестов, варьировавшие от 8% до менее чем 30% (181-183), и оценку при последующем наблюдении только у 8,8% пациентов. Подобным же образом большинство детей, начинающих лечение новыми АП, не получают рекомендаций для проведения скрининга уровня глюкозы и липидов. В близком исследовании детей, получающих АП препараты, были обнаружены похожие низкие показатели метаболического мониторинга (184). МетС у пациентов с ТПЗ остается, таким образом, во многом состоянием с неудовлетворительным уровнем диагностики и лечения.

Сахарный диабет

От 3 до 4% населения мира страдает СД, что ведет к значительному повышению риска слепоты, почечной недостаточности, ампутаций и сердечно-сосудистых заболеваний и снижает ожидаемую продолжительность жизни на 10 и более лет. В настоящее время 70% людей с СД живут в развивающихся странах, и, хотя уровень СД повышается во всем мире, наибольший рост будет наблюдаться именно в этих странах. 2030 году более чем 80% людей с СД будут жить в развивающихся странах (195).

Существуют четкие биологические и поведенческие факторы риска СД II типа (195). Наиболее важными из них являются избыточный вес и ожирение (ОР: 4,10-17,5) (196), особенно абдоминальное ожирение, и недостаток физической активности (ОР: 1,12-2,18) (196-205). Другие поведенческие факторы риска включают определенные паттерны диет (в дополнение к влиянию ожирения), такие, как диеты, бедные цельным зерном и другими источниками клетчатки, а также курение (206).

Выявление людей с высоким риском СД важно, поскольку было показано, что интенсивные вмешательства могут снизить заболеваемость СД. У лиц высокого риска комбинация умеренного снижения веса, повышение физической активности и диетических рекомендаций может дать 60 %-ное снижение заболеваемости СД (207, 208).

СД у пациентов с ТПЗ

Данные свидетельствуют, что распространенность СД у пациентов с шизофренией, как у пациентов с биполярным и шизоаффективным расстройствами, в 2-3 раза выше по сравнению с общей популяцией (103,209-216). Риск СД у людей с депрессией или депрессивными симптомами в 1,2-2,6 раза выше, чем у людей без депрессии (217-225).

Причины повышенного риска СД у пациентов с ТПЗ

многообразны и включают генетические факторы, факторы образа жизни, а также болезнь и эффекты, связанные с лечением. Повышение по показателям четко установленных факторов риска СД у этих пациентов несколько обуславливает большую часть повышенного риска (16,226). Однако также важны дополнительные факторы (болезнь, лечение), и исследования свидетельствуют, что, по сравнению с общей популяцией, распространенность СД у пациентов с шизофренией в 4-5 раз выше в разных возрастных группах (15-25: 2% против 0,4 %; 25-35: 3,2% против 0,9%; 35-45: 6,1% против 1,1 %; 45-55: 12,7 % против 2,4%; 44-65: 25% против 5,8%) (227).

СД и психотропные препараты

Атипические АП, как кажется, связаны с большим диабетогенным риском, чем конвенциональные АП (96,228, 229) у пациентов с шизофренией, принимающих атипические АП, этот риск выше в 1,3 раза по сравнению с теми, кто принимает конвенциональные АП (230). Однако риск побочных явлений, связанных с СД, отличается у различных атипических АП. Из атипических АП оланзапин (231-234) и клозапин (232,234,235) особенно, кветиапин (236) и рисперидон (237) в меньшей степени связаны с повышенным риском СД (80) у пациентов с шизофренией или биполярным расстройством (238,239). В недавнем крупном фармакоэпидемиологическом исследовании (включающем 345,937 пациентов, получавших АП, и 1,426,488 лиц, не получавших их) обнаружены низко или умеренно, но значительно повышенные показатели заболеваемости СД по сравнению с общей популяцией для клозапина (ОР=1,45), оланзапина (ОР=1,29) и рисперидона (ОР=1,23). Для zipразидона и сертиндола показатели повышались в 2 и более раз. Арипипразол, амисульприд и кветиапин не дали значимого повышения показателей (240).

В единственном исследовании с участием пациентов с первым эпизодом развития СД у пациентов с шизофренией запускалось при инициальном лечении оланзапином (коэффициент угрозы, КУ=1,41) и среднемошными конвенциональными АП (КУ=1,60), а также при текущем лечении маломощными конвенциональными АП (коэффициент отличия, КО=1,52), оланзапином (КО=1,44) и клозапином (КО=1,67). Текущее лечение арипипразолом снижало риск СД (КО=0,51) (241). Анализ базы данных FDA по побочным явлениям, связанным с диабетом (в спектре от дебюта гипергликемии до угрожающего жизни кетоацидоза), обнаружил следующие откорректированные коэффициенты по СД в отношении всех препаратов и событий: оланзапин 9,6 (9,2-10,0); рисперидон 3,8 (3,5-4,1); кветиапин 3,5 (3,2-3,9); клозапин 3,1 (2,9-3,3); zipразидон 2,4 (2,0-2,9); арипипразол 2,4 (1,9-2,9); галоперидол 2,0 (1,7-2,3) (242). Однако систематический обзор 22 проспективных, рандомизированных, контролируемых исследований не выявил отличий по частоте гликемических аномалий между группами плацебо и группами приема АП препаратов, как и значимых различий между любыми АП препаратами с точки зрения их связи с гликемическими аномалиями (243). Хотя последний анализ был ограничен в основном краткосрочными исследованиями, это несоответствие данных предполагает, что эффекты приема препаратов вза-

имедействовали с факторами, специфичными для пациента, болезни, группы и исследования.

АД также могут повышать риск СД, вероятно, отчасти из-за побочных эффектов, таких, как седация, повышенный аппетит и прибавка в весе (244-248). Однако, хотя повышение и есть, конкретные данные относительно риска СД, связанного с применением АД, немногочисленны. Учитывая гетерогенность и малый размер выборок немногих доступных в настоящее время исследований, неясно, могут ли сами по себе конкретные АД повышать риск СД или нет. Тем не менее, кажется, что повышенный риск СД связан с сопутствующим применением трициклических АД и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (КО=1,89) (249), длительным применением как трициклических АД (коэффициент показателя частоты, КПЧ=1,77), так и СИОЗС (КПЧ=2,06), в, по крайней мере, умеренных суточных дозировках (250), а также с использованием АД препаратов у пациентов высокого риска (251).

Далее, хотя это и изучено недостаточно, определенные стабилизаторы настроения, особенно вальпроат, были связаны с повышенным риском развития инсулиновой резистентности (252,253), приводя к риску СД, который, возможно, имеет отношение к прибавке в весе (254) и/или жировой инфильтрации печени (255), а также к вальпроату как таковому (256).

Неравенство медицинской помощи

Имеются свидетельства того, что пациенты с диабетом и психиатрическими состояниями с меньшей вероятностью получают помощь по поводу диабета на стандартном уровне (35,257,258). В исследовании по шизофрении Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) показатель отсутствия лечения для диабета составил 45,3% (35). Одно исследование (n=76 799), изучавшее влияние психического заболевания на ведение СД, обнаружило неоткорректированный КО 1,24 (1,22-1,27) для отсутствия тестирования гемоглобина A(1c); 1,25 (1,23-1,28) для отсутствия тестирования липопротеинов низкой плотности / холестерина, 1,05 (1,03-1,07) для отсутствия офтальмологического обследования; 1,32 (1,30-1,35) для неудовлетворительного контроля гликемии и 1,17 (1,15-1,20) для неудовлетворительного контроля липемии (257). Несмотря на четкие рекомендации и высокую распространенность недиагностированного СД, показатели скринирования метаболических аномалий у пациентов с ТПЗ остаются низкими, что может привести к продлению периода неудовлетворительного контроля гликемии (259-263). Отсрочка диагноза выливается в продление влияния на организм повышенного уровня глюкозы, что может, среди прочего, вызвать зрительные нарушения и слепоту, поражение почек с потенциальными последствиями в виде почечной недостаточности и нервные поражения (264).

Диабетический кетоацидоз

Хотя диабетический кетоацидоз (ДКА), потенциально смертельно опасное состояние, связанное с инфекцией,

травмой, инфарктом миокарда или инсультом (265), чаще всего наблюдается у пациентов с СД I типа, он может быть первым очевидным проявлением СД II типа. Симптомы включают: усиление жажды и мочеотделения, тошноту и рвоту, боли в животе, плохой аппетит, непреднамеренную потерю веса, летаргию, потерю сознания и кому.

Частота ДКА почти (266) или более (267) чем в 10 раз выше у лиц с шизофренией по сравнению с общей популяцией. О случаях ДКА сообщалось при лечении атипическими АД — клозапином (235,268), оланзапином (233,269), кветиапином (236), рисперидоном (237), атипипразолом (270-272) и zipразидоном (242). Однако не все атипические АД имеют одинаковую тенденцию вызывать это осложнение (273). Частота ДКА для каждого атипического АД за 7-летний период составила: для клозапина 2,2%; для оланзапина 0,8 %; для рисперидона 0,2% (267). Однако более высокие показатели частоты для клозапина и оланзапина могут быть обусловлены отклонениями при сообщении и определении (для этих агентов может сообщаться о большем количестве случаев ДКА, поскольку врачи в целом более внимательны по отношению к клозапину и оланзапину и, следовательно, чаще выявляют подобные случаи и сообщают о них). Внутри класса конвенциональных АД о случаях ДКА сообщалось для хлорпромазина (274, 275), но не для других конвенциональных АД. Смертность в сообщенных случаях ДКА колебалась от 15,4% до 48% (233,235-237), что более чем в 10 раз выше, чем 4%-ный показатель в общей популяции (276).

Сердечно-сосудистые заболевания

Термин сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) относится к любому заболеванию, которое поражает сердечно-сосудистую систему. Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярное заболевание являются основными компонентами ССЗ и вносят наибольший вклад в их глобальное бремя (277, 278). ССЗ обуславливают 17,1 млн., или 29% общей смертности в мире (279). Хотя в большинстве развитых стран существует тенденция к снижению смертности от ССЗ благодаря успешной вторичной профилактике, показатели смертности в развивающихся странах растут (280), составляя ошеломляющую величину в 82% всех смертей от ССЗ в мире (279). Мировая торговля и глобализация рынка продуктов привела к переходу на высококалорийную и бедную питательными веществами диету. Повысившееся в результате ожирение сопровождается низкой физической активностью. Вдобавок в развивающихся странах тревожно возрастает потребление табака (281). Наконец, у населения в развивающихся странах меньше доступа к эффективным и равноценным службам здравоохранения, которые бы отвечали их нуждам (279).

Общепризнанными факторами риска ССЗ являются курение, ожирение, гипертония, повышенный уровень холестерина в крови и СД. Многие другие факторы повышают риск ССЗ, включая нездоровую диету, низкий уровень физической активности и низкий социально-экономический статус (282,283). Табл. 6 демонстрирует общую распространенность факторов риска ССЗ в развитых и развивающихся странах, на основе данных сравнительно-

Таблица 6 Экономическое развитие и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в подрегионах ВОЗ (см. 280,286)

	Беднейшие страны Африки, Америки, Юго-Восточной Азии, Ближнего Востока	Более богатые страны Америки, Европы, Юго-Восточной Азии, Ближнего Востока, Запада Тихого океана	Развитые страны Европы, Северной Америки, Запада Тихого океана
Средний индекс массы тела	19.9-26.0	22.9-26.0	23.4-26.9
Недостаточная физическая активность (% с отсутствием физической активности)	11-23	15-24	17-20
Низкое потребление фруктов и овощей: среднее потребление в день (грамм)	240-360	190-350	290-450
Артериальное давление (среднее систолическое давление, мм рт. ст.)	125-133	124-133	127-138
Средний уровень холестерина (ммоль/л) ССЗ у пациентов с ТПЗ	4.8-5.1	4.6-5.8	5.1-6.0

Таблица 7 Оценка распространенности и относительный риск (ОР) модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при шизофрении и биполярном расстройстве по сравнению с общей популяцией (см. 4,305,309)

Модифицируемые факторы риска	Шизофрения		Биполярное расстройство	
	Распространённость (%)	ОР	Распространённость (%)	ОР
Ожирение	45-55	1.5-2	21-49	1-2
Курение	50-80	2-3	54-69	2-3
Сахарный диабет	10-15	2-3	8-17	1.5-3
Гипертония	19-58	2-3	35-61	2-3
Дислипидемия	25-69	≤5	23-38	≤3
Метаболический синдром	37-63	2-3	30-49	2-3

го обзора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; World Health Organization) по факторам риска. Риск позднего обнаружения факторов риска ССЗ и, вследствие этого, худших исходов выше у людей, принадлежащих к группам с низким социально-экономическим статусом, из-за низкой доступности медицинской помощи. Эта особенность характерна как для богатых, так и для бедных стран (284,285).

Многочисленные данные свидетельствует, что у пациентов с большой депрессией, биполярным расстройством и шизофренией риск кардиоваскулярной заболеваемости и смертности значительно выше, чем у людей с теми же характеристиками в общей популяции (2,9,11,23,28,29, 287-295). Более того, у пациентов с ТПЗ ССЗ являются наиболее обычной причиной смерти (2,25,33,218,289, 290,296-300).

Распространенность ССЗ у пациентов с шизофренией и биполярным расстройством выше приблизительно в 2-3 раза, особенно у более молодых (5,16,25,29,297,299,301, 302). Недавний обзор всех опубликованных крупных (>100 пациентов) исследований за 1959-2007 гг. обнаружил риск смертности от ССЗ у лиц с расстройствами биполярного спектра на 35-250% выше по сравнению с общей популяцией (6). У лиц с депрессией риск ССЗ был больше на 50% (22). Кроме того, что депрессия является независимым фактором риска увеличения заболеваемости и смертности для ишемической болезни сердца (303), основным факто-

ром, опосредующим связь между депрессией и ишемическими событиями, как кажется, является недостаток физической активности (304).

Этиология такой распространенности ССЗ многофакторна и, вероятно, включает генетические факторы и факторы образа жизни, а также эффекты, специфичные для заболевания и лечения (16). Показатели нескольких модифицируемых факторов риска у пациентов с ТПЗ значительно выше по сравнению с контролем. С большей вероятностью ими являются излишний вес или ожирение, наличие СД, гипертонии или дислипидемия и курение (25, 95,229,178,305-308). Большая смертность от ССЗ, связанная с шизофренией и биполярным расстройством, широко приписывается 1-5-кратному ОР модифицируемых факторов риска в данной группе пациентов по сравнению с общей популяцией (табл. 7).

Карная болезнь сердца у пациентов с ТПЗ

Ишемическая болезнь сердца является недостаточностью коронарного кровообращения, необходимого для обеспечения адекватного кровоснабжения сердечной мышцы и прилегающих тканей — явление, которое может привести к инфаркту миокарда. На протяжении 21-го века ишемическая болезнь сердца будет оставаться ведущей причиной смертности в развитых странах и станет таковой в развивающихся странах, а, следовательно,

будет выступать как ведущая причина смертности во всем мире (25). У пациентов с шизофренией риск ишемической болезни сердца, как кажется, в 2-3,6 раза выше (25,299). Одно крупное исследование обнаружило, что риск коронарной болезни сердца за 10 лет был значительно выше у мужчин (9,4% против 7,0%) и женщин (6,3% против 4,2%), страдающих шизофренией, по сравнению с контролем ($p=0,0001$) (101). Риск у пациентов с биполярным расстройством выше в 2,1 раза (299). Показано, что ОР инфаркта миокарда у пациентов с большим аффективным расстройством составляет 1,7-4,5 (310-313). У пациентов с подтвержденной коронарной болезнью сердца депрессия является еще более мощным фактором риска: проспективные исследования продемонстрировали, что депрессия увеличивает риск смерти или несмертельного сердечного события у пациентов с коронарной болезнью сердца приблизительно в 2,5 раза (314).

Цереброваскулярные заболевания у пациентов с ТПЗ

Цереброваскулярные заболевания являются группой дисфункций головного мозга, связанных с болезнью снабжающих мозг кровеносных сосудов, и могут привести к цереброваскулярному событию или инсульту. Риск цереброваскулярного события у пациентов с шизофренией, похоже, выше в 1,5-2,9 раза (40,41,299,302,315,316), а у пациентов с биполярным расстройством в 2,1-3,3 раза (299,317). Обнаружено, что ОР развивающегося цереброваскулярного события у пациентов с большим аффективным расстройством составляет 1,22-2,6 (318,319). Факторами риска цереброваскулярного события признаны ожирение, СД, ССЗ, а также депрессивная симптоматика (317,320).

ССЗ и психотропы

В дополнение к механизмам, имеющим отношение к прибавке в весе и ожирению, выявлен непосредственный эффект АП, вносящий свой вклад в увеличение риска ССЗ (96,97,121,123). Недавняя публикация продемонстрировала, что D2-антагонизм атипических АП может оказывать непосредственное воздействие на развитие инсулиновой резистентности (322). Обнаружены свидетельства того, что более высокие дозы АП являются предикторами большего риска смертности от ишемической болезни сердца и цереброваскулярного события (299).

В общем, СИОЗС оказываются хорошо переносимыми в популяции с сердечными болезнями и имеют немного кардиальных побочных эффектов (287,311), в то время как у пациентов, принимающих трициклические АД, исследования обнаружили наличие повышенного риска побочных кардиальных эффектов (311,323,324). Трициклические АД обычно повышают частоту сердечных сокращений более чем на 10%, вызывают ортостатическую гипотензию, замедление сердечного проведения и повышают риск аритмий. Литий же, хотя и оказывает некоторое влияние на сердечное проведение, в целом может безопасно использоваться для пациентов с патологией сердца (287).

Внезапная кардиальная смерть и психотропы

Как сообщается, вероятность внезапной кардиальной смерти у пациентов с шизофренией в 3 раза больше, чем в общей популяции (325,326). У пациентов с АП монотерапией подобный дозозависимый повышенный риск внезапной кардиальной смерти обнаружен как для конвенциональных, так и для атипических АП, с откорректированными ОР 1,31 против 1,59 (низкая доза, эквиваленты хлорпромазина <100 мг); 2,01 против 2,13 (умеренная доза, эквиваленты хлорпромазина 100-299 мг) и 2,42 против 2,86 (высокая доза, эквиваленты хлорпромазина ≥ 300 мг), соответственно (328).

Имеется согласованное мнение, что величины QTc >500 мс или абсолютное повышение на 60 мс по сравнению с исходным уровнем без приема препарата переводят пациента в группу значительного риска torsade de pointes, желудочковой фибрилляции и внезапной кардиальной смерти (94,329,330). Большинство АП и некоторые АД могут быть связаны с удлинением QTc (331). У пациентов, принимающих АП, более высокие показатели кардиальных арестов или желудочковых аритмий, чем в контрольной группе, с коэффициентами в пределах от 1,7 до 5,3 (332-335). АП, связанные с большим риском удлинения QTc, включают пимозид, тиоридазин и мезоридазин из конвенциональных АП (94,335,336) и сертиндол и зипразидон из атипических АП (94, 337). Однако крупнейшее на данный момент рандомизированное исследование ($n=18\ 154$) не обнаружило статистически значимых отличий по риску внезапной кардиальной смерти между пациентами с шизофренией, лечившимися зипразидоном и оланзапином (338,339). Аналогично, другое крупное рандомизированное исследование ($n=9\ 858$) не отметило значимых отличий между принимавшими сертиндол и рисперидон по кардиальным событиям, включая аритмии, требовавшим госпитализации. Тем не менее, кардиальная смертность в целом была выше на сертиндоле (337). Однако, эти крупные рандомизированные исследования, фокусировавшиеся на низкой частоте серьезных побочных эффектов, имеют тот недостаток, что не обогащали выборки по кардиальному риску, так что они обладают недостаточной статистической мощностью и, возможно, генерализованностью. Сообщалось о случаях torsade de pointes для тиоридазина, галоперидола, зипразидона, оланзапина и трициклических АД. Хотя СИОЗС были связаны с удлинением QTc, при применении этих агентов о случаях torsade de pointes не сообщалось. Нет сообщений и о случаях torsade de pointes, вызванных литием (328).

Неравенство медицинской помощи

У пациентов с ТПЗ самая высокая смертность от ССЗ, но наименьшие шансы на получение многих специализированных вмешательств или препаратов для улучшения циркуляции. Данные свидетельствуют, что лица с шизофренией не проходят адекватного скрининга и лечения по поводу дислипидемии (до 88% не лечились) и гипертонии (до 62% не лечились) (35,306,340-343). Оказание помощи таким пациентам продемонстрировало значительные недостатки в мониторинге величин холестерина

и назначении статинов (25,35,40,344). У них также низок показатель хирургических вмешательств, таких, как стентирование и шунтирование коронарных артерий (40, 41,291,297,345). Более низкое качество оказания помощи вносит свой вклад в значительную смертность у пожилых людей с психическими расстройствами от сердечной недостаточности (346). Другим важным препятствием является недостаточное обращение за медицинской помощью самих пациентов с ТПЗ, даже при наличии острых кардиоваскулярных синдромов (25).

Вирусные заболевания

Пациенты с ТПЗ находятся в группе повышенного риска ряда хронических вирусных инфекций, наиболее серьезными из которых являются болезни, связанные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусом гепатита С.

ВИЧ-позитивность

Распространенность ВИЧ-позитивности у пациентов с ТПЗ в целом выше, чем в общей популяции, но значительно варьирует (1,3-23,9%) (347-370). В эту большую распространенность ВИЧ вносят вклад высокая частота злоупотребления психоактивными веществами, сексуальное поведение группы риска (например, секс без презервативов, секс за деньги или наркотики) и слабые знания о проблемах, связанных с ВИЧ (364,371-376). Следовательно, важно, чтобы пациенты с ТПЗ проходили тестирование на ВИЧ (377). Однако исследования показателей ВИЧ-тестирования у лиц с ТПЗ указывают, что менее половины этих пациентов (их доля колеблется в диапазоне от 17% до 43%) проходили тестирование в течение последнего года (378-394).

Поскольку многие пациенты с ТПЗ получают АП, ведущие к метаболическим аномалиям, а у пациентов, инфицированных ВИЧ и получающих высокоактивную антиретровирусную терапию, также могут развиваться метаболические аномалии, эта группа находится в зоне особо высокого риска развития МетС и, в конечном счете, ССЗ (395).

Гепатит

С разных континентов сообщалось о заметно повышенных показателях инфицированности вирусом гепатита у лиц с ТПЗ по сравнению с общей популяцией (364, 396-403). Самое крупное на данный момент исследование обнаружило, что показатели распространенности вируса гепатита В (23,4%) и вируса гепатита С (19,6%) у пациентов с ТПЗ приблизительно в 5-11 раз выше общих оценочных показателей в популяции для этих инфекций. В целом по оценкам 20-25% лиц с ТПЗ инфицированы вирусом гепатита С (360, 404-407).

Наиболее обычными путями передачи для пациентов с ТПЗ являются употребление наркотиков и сексуальное поведение, связанное с их употреблением (404-406). Таким образом, пациенты с ТПЗ и расстройствами, связанными с употреблением наркотиков (включая зависимость) тем бо-

лее должны проходить рутинный скрининг и лечение по поводу инфекции вирусом гепатита С для предупреждения связанной с ней заболеваемости и смертности (400,407, 408). Существуют вмешательства, специально разработанные для облегчения проведения комплексных программ по инфекционным заболеваниям для лиц с ТПЗ в местах оказания психиатрической помощи и для преодоления препятствий на уровне оказывающего помощь и получающего ее, с умеренными и конкретизированными затратами (409). Недавнее исследование показало, что назначение людям с ТПЗ вмешательства "STIRR" (СТИРН — скрининг, тестирование, иммунизация, консультация по снижению риска, направление на медицинское лечение) дало высокий уровень участия (более 80%) и принятия основных услуг (тестирование на гепатит С, иммунизация против гепатита, получение знаний о гепатите) (407).

Заболевания дыхательных путей

Пятьдесят лет назад и ранее респираторные заболевания, такие, как пневмония и туберкулез, являлись причиной большей часть смертей среди пациентов с ТПЗ, проживавших в учреждениях (2). Сегодня респираторные заболевания у лиц с ТПЗ все еще имеют большое распространение (8,410-417).

Туберкулез

Исследования согласованно демонстрируют более высокую частоту туберкулеза у пациентов с шизофренией по сравнению с общей популяцией (422-426). В некоторых странах туберкулез все еще отмечается столь часто, что психиатрические больницы имеют специальные палаты для пациентов, страдающих одновременно и туберкулезом, и шизофренией (15). При отсутствии лечения до 65% лиц с активным туберкулезом умирают от этого заболевания. Однако химиотерапия является эффективной и подавляющее большинство людей с восприимчивыми к медикаментам формами туберкулеза излечиваются при проведении адекватной терапии (427).

Пневмония

Национальное популяционное исследование обнаружило, что шизофрения связана с 1,37-кратным увеличением риска острой легочной недостаточности и с 1,34-кратным увеличением риска механической вентиляции (428). Filik et al (414) показали, что у пациентов с ТПЗ выше распространенность ангины и респираторных симптомов и нарушений функций легких по сравнению с общей популяцией. Все еще существуют значительные препятствия для быстрого и адекватного оказания медицинской помощи при пневмонии пациентам, страдающим шизофренией, (428).

Хронические обструктивные заболевания легких

Распространенность хронических обструктивных болезней легких, т.е. хронического бронхита и эмфиземы, у лиц с ТПЗ значительно выше по сравнению с группой сравне-

ния (429-433). В исследовании, проведенном в США с участием 200 амбулаторных пациентов, у 15% страдающих шизофренией и 25% страдающих биполярным расстройством был хронический бронхит, а у 16% страдающих шизофренией и 19% страдающих биполярным расстройством — астма. Эти показатели начительно превышали показатели соответствующих контрольных групп из общей популяции. Авторы также обнаружили, что даже при контроле курения как сопутствующего показателя лица как с шизофренией, так и с биполярным расстройством с большей вероятностью страдали эмфиземой (430). Хотя эта связь остается неясной, более высокая частота хронических обструктивных заболеваний легких в последние два десятилетия была связана с побочными эффектами фенотиазиновых конвенциональных АП (434).

Рак

Риск рака у пациентов с ТПЗ

Поскольку ожирение и нездоровый образ жизни являются известными факторами риска ряда типов рака (149, 435-438), у пациентов с ТПЗ можно было бы ожидать более высоких показателей этого заболевания. Однако исследования, изучавшие взаимоотношения между ТПЗ и всеми типами рака, дали противоречивые результаты (30,439). Некоторые работы продемонстрировали снижение риска рака при шизофрении (440-448). С другой стороны, в некоторых исследованиях у пациентов с шизофренией обнаружены повышенный (9,21,28, 449-451) или не отличающийся (292,419,452,453) по сравнению с популяцией в целом общий риск рака. В популяции с расстройствами биполярного спектра показатель смертности от рака не выше (8,288,416,417,454-456) или лишь слегка повышен (417,418, 456) по сравнению с общей популяцией, несмотря на большее количество факторов риска рака (таких, как ожирение) в данной популяции. Это несоответствие результатов может быть вызвано различными сопутствующими факторами, которые могли искусственно снизить показатели диагностированного и отмеченного рака в популяциях с ТПЗ. Например, лица с ТПЗ с меньшей вероятностью проходят рутинное обследование на предмет рака (457-460). Далее, ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с ТПЗ меньше, так что возможна смерть по кардиоваскулярным причинам до достижения ожидаемого возраста смерти от рака (30). Другая предварительная гипотеза состоит в том, что АП обладают противоопухолевыми свойствами (44) или что болезнь сама по себе обладает возможным протекторным эффектом, включая ген-супрессор опухоли или усиливая природную активность клеток-киллеров (461, 462). Тем не менее, проблема большинства существующих анализов баз данных в том, что этиологически различные типы рака объединяются вместе. Важный анализ причин большого количества смертей, связанных с недостаточным весом, избыточным весом и ожирением в общей популяции, обнаружил, что ожирение связано с повышенной смертностью от типов рака, которые считаются имеющими отношение к ожирению, но не со смертностью от других типов рака (463).

Риск рака и психотропы

Из-за возможной, но все еще спорной роли пролактина для рака груди было выдвинуто предположение, что применение повышающих пролактин антагонистов дофамин могло бы оказать воздействие на болезнь. Существующая база данных исследований по АП и риску рака груди очень ограничена (464). Большинство исследований, в которых изучался риск рака груди у пациентов, принимающих конвенциональные АП (465-468), не показали повышения риска рака груди, за исключением исследования в когорте Wang et al (469).

Заболевания опорно-двигательного аппарата

Остеопороз у пациентов с ТПЗ

Шизофрения, шизоаффективные состояния, большая депрессия и биполярное расстройство, как известно, связаны с малой минеральной плотностью костей (МПК) (470). В сравнении с общей популяцией, нелеченные пациенты с шизофренией, как оказалось, имеют повышенный риск развития остеопороза. С одной стороны, это обусловлено заболеванием как таковым, с другой — факторами риска, связанными с их образом жизни — например, курение, сниженный уровень физической активности, злоупотребление алкоголем, недостаточность витамина D и кальция, полидипсия (470-476). Хотя о связи между депрессией и потерями МПК сообщалось не единогласно, большинство исследований обнаружили низкую МПК у пациентов с депрессивной симптоматикой или большим депрессивным расстройством (477-483). Два недавних мета-анализа подтвердили, что депрессия связана с низкой МПК и ее следует рассматривать в качестве важного фактора риска остеопороза, хотя этот повышенный риск может быть опосредован АД (484,485). Однако психологические изменения и усвоение вредных для здоровья моделей поведения являются двумя главными путями, которыми депрессия, как предполагается, непосредственно влияет на МПК (486).

Остеопороз и психотропы

Хотя и предполагалось, что повышение уровня пролактина, вызванное АП препаратами, может привести к повышению риска остеопороза у пациентов с шизофренией (471,487), клинические данные, касающиеся индуцированной АП гиперпролактинемии как возможного основного фактора риска утраты МПК, ограничены и противоречивы (488,489). Некоторые исследования (490-493) выявили взаимосвязь между применением препаратов, повышающих уровень пролактина, и низкой МПК у пациентов с хронической шизофренией, тогда как другие (474,489,494-498) взаимосвязи между пролактином, АП и остеопорозом не обнаружили. Тем не менее, доступные данные, как представляется, указывают, что гиперпролактинемия со связанным с ней гипогонадизмом может являться фактором риска (488), приводя к минеральным потерям костной ткани как у женщин, так и у мужчин (499).

Большинство исследований, непосредственно изучаю-

ших взаимоотношения между АД и МПК у человека свидетельствуют, что применение этих препаратов связано с низкой МПК (486). Однако эти данные, как кажется, ограничиваются таким классом АД, как СИОЗС (500-502).

Данные, описывающие эпидемиологию остеопоротических переломов и прием психотропных препаратов у пациентов с ТПЗ, ограничены. Относительно АП результаты противоречивы (503). Некоторые из этих исследований указывают на высокие показатели распространенности остеопоротических переломов у пациентов с хронической шизофренией, полностью или частично независимой от приема АП (504,505). Другие исследования (506-510) обнаружили значимое возрастание ($KO=1,2-2,6$) риска переломов, связанного с АП. Для АД наблюдалась дозозависимая связь с риском переломов (504, 508). СИОЗС, по-видимому, связаны с наибольшим откорректированным увеличением остеопоротических переломов ($KO=1,5$) (504,505,508). Мета-анализ продемонстрировал увеличение риска переломов на 33% при использовании СИОЗС по сравнению с не-СИОЗС АД. ОР переломов в этом мета-анализе составил 1,60 для АД и 1,59 для АП (511). Хотя литий оказывает потенциально негативное влияние на метаболизм кости (470), он связан с меньшим риском переломов ($KO=0,6$) и, таким образом, как кажется, протективен относительно переломов (504,505).

Урологические, половые заболевания и осложнения беременности

Сексуальная дисфункция у пациентов с ТПЗ

Клиницисты уделяют мало внимания половой дисфункции у пациентов с ТПЗ (512,513), что оказывает значительное негативное влияние на удовлетворенность пациентов лечением, приверженность лечению, качество жизни и партнерские отношения (450). Хотя имеется относительно мало системных исследований, касающихся сексуальных расстройств при шизофрении (514), половая дисфункция при шизофрении по сравнению с нормальным контролем оценивается как более частая (515-519) и поражает 30-80% женщин и 45-80 % мужчин (512, 515, 520-523). Эта дисфункция может быть вторичной по отношению к болезни как таковой и коморбидным соматическим расстройствам или являться нежелательным эффектом АП (520,524,525). Сексуальная дисфункция также является обычным симптомом депрессии (526-530). До 70 % пациентов с депрессией могут иметь сексуальную дисфункцию (466). Приблизительно 25% пациентов с большой депрессией могут испытывать проблемы с эрекцией или либидо (531).

Пациенты с ТПЗ с большой вероятностью вовлекаются в формы сексуального поведения высокого риска, оказываясь в группе риска по заболеваниям, передающимся половым путем. Однако данные свидетельствуют, что просвещение этих пациентов в вопросах сексуального здоровья может привести к снижению уровня сексуального поведения высокого риска (532).

Сексуальная дисфункция и психотропы

Психотропные препараты связаны с сексуальной дисфункцией (514). настоящему моменту лишь в нескольких исследованиях (534-547) напрямую сравнивалось сексуальное функционирование, связанное с различными атипичными АП. Эти исследования свидетельствуют, что относительное воздействие АП на половую дисфункцию может быть подытожено в следующем виде: палиперидон = рисперидон > галоперидол > оланзапин \geq zipразидон > клозапин \geq кветиапин > арипипразол (503,520,536). Конвенциональные АП вызывают менее выраженную половую дисфункцию, чем рисперидон, но более выраженную, чем другие новые АП (520,522).

Терапия АД (за исключением миртазапина, нефазодона и бупропиона) часто вызывает или усиливает сексуальную дисфункцию приблизительно у 50% пациентов (548). Хотя о сексуальной дисфункции сообщалось для всех классов АД (549), показателями при применении СИОЗС выше (550-552). Опубликованные исследования свидетельствуют, что от 30 до 60% лечившихся СИОЗС пациентов могут испытывать какую-либо форму сексуальной дисфункции, индуцированной лечением (553,554).

Осложнения беременности, ТПЗ и психотропы

Существует обширная литература, сообщающая о повышенной частоте акушерских осложнений у женщин с шизофренией (15). Во время беременности важно оценивать безопасность психотропных препаратов. Большинство женщин с ТПЗ не могут прекратить прием препаратов, так как это повлияло бы на их повседневную деятельность, особенно на уход за ребенком (555). Существует дефицит информации из-за отсутствия крупных, хорошо построенных проспективных сравнительных исследований в период беременности. Однако до настоящего времени не обнаружена четкая связь между применением во время беременности АП и повышенным риском родовых дефектов или других неблагоприятных исходов (555,556). Из АД СИОЗС и, возможно, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) связаны с преждевременными схватками, респираторным стрессом, синдромом рикошета серотонина, легочной гипертензией и проблемами вскармливания в неонатальном периоде (557-559). Далее, ряд стабилизаторов настроения, включая карбамазепин и вальпроат, связан с мальформациями плода (560,561). Текущие данные, судя по всему, свидетельствуют, что при приеме лития случаи тетрады Фалло значительно не увеличиваются по сравнению с этим показателем в общей популяции (560).

Стоматогнатические заболевания

Здоровье ротовой полости у пациентов с ТПЗ

Как выявлено, состояние зубов у лиц с ТПЗ является неудовлетворительным (562-573). Исследование, использующее индекс общего состояния зубов (DMF-T) у хронически госпитализированных пациентов с психически-

ми расстройствами (в основном с шизофренией), показало средний балл 26,74 (из 32 возможных), один из самых высоких показателей в литературе (571). Согласно другому исследованию, только 42% пациентов с шизофренией регулярно чистили зубы (по крайней мере, дважды в день) (573). Такое плохое состояние зубов приводит к функциональным проблемам. В одном крупном исследовании (n=4769) 34,1% пациентов с ТПЗ сообщили, что проблемы, связанные со здоровьем ротовой полости, затрудняют процесс еды (572).

Факторы, влияющие на здоровье ротовой полости, включают: тип, тяжесть и стадию психического заболевания; настроение, мотивацию и самооценку; недостаточное понимание проблем, связанных со здоровьем ротовой полости; привычки, образ жизни (например, курение) и способность ухаживать за собой и поддерживать состояние зубов; социально-экономические факторы; эффекты медикаментов (сухость во рту, пристрастие к углеводам); отношение и знания стоматологического персонала о проблемах психического здоровья (569,574).

Здоровье ротовой полости и психотропы

И АП, и АД, и стабилизаторы настроения вызывают ксеростомию (575). Это уменьшение слюноотделения изменяет среду ротовой полости и приводит к кариесу, гингивиту и пародонтозу (576).

Неравенство медицинской помощи

Важность состояния здоровья ротовой полости у пациентов с ТПЗ часто недооценивается (498). Показатели стоматологического обследования в течение последних 12 месяцев являются низкими (569,577-579). В одном исследовании смешанной психиатрической популяции 15% не были у стоматолога в последние 2 года (579), тогда как в другом только 31% пациентов с шизофренией посещали стоматолога в течение последних 3 лет (577). В последнем исследовании предикторами несоблюдения режима ежегодных визитов к стоматологу являлись наркологический диагноз, недееспособность, проживание в институции, поступление в психиатрическое учреждение минимум на 30 дней и мужской пол, в то время как лечение клозапином, новыми АП, по крайней мере ежемесячные амбулаторные визиты и возраст >50 лет обуславливали более низкий риск неадекватного оказания стоматологической помощи.

Вместе взятые, эти данные подтверждают неотложную необходимость программы вмешательств для улучшения здоровья ротовой полости у пациентов с ТПЗ путем облегчения доступа к стоматологической помощи и обращения к модифицируемым факторам, таким, как курение и побочные эффекты медикаментов (571,572), особенно потому, что заболевания ротовой полости можно предотвратить, а социального неравенства в этой сфере можно избежать (580). Более того, улучшение состояния здоровья зубов и ухода за ними является уместным, поскольку плохое состояние зубов связано с эндокардитом и уменьшением социальных и профессиональных возможностей.

Другие соматические состояния пациентов с ТПЗ

Этот обзор ни в коей мере не является исчерпывающим. Мы полагаем, что, возможно, большинство медицинских состояний отмечается с большей частотой при ТПЗ, которые сами по себе являются фактором уязвимости (587).

Гематологические заболевания, которые сами по себе могут быть первичной проблемой у пациентов с ТПЗ, часто описываются в литературе как потенциально серьезные осложнения применения психотропных препаратов. АП (например, клозапин, галоперидол, оланзапин, фенотиазин, кветиапин, рисперидон, zipразидон), АД (например, амитриптилин, кломипрамин, имипрамин), а также литий связаны с дискразией крови. Клозапин (приблизительно 0,8%) и фенотиазин (хлорпромазин приблизительно 0,13%) являются наиболее обычными причинами медикаментозной нейтропении/агранулоцитоза. АД редко связаны с агранулоцитозом. При соответствующем ведении смертность от медикаментозного агранулоцитоза в западных странах составляет 5-10% (до применения антибиотиков этот показатель составлял 80%) (582).

Некоторые соматические состояния, хотя и важные, редко изучаются, недостаточно фиксируются и систематически не оцениваются. Уделяется мало внимания обычному побочному эффекту АП — запору, который может быть тяжелым и приводить к серьезным последствиям и даже смерти. Осложнениями этого соматического состояния, о которых сообщается чаще всего, являются паралитический илеус, копростаз, закупорка кишечника и прободение кишечника. Чаще всего о запорах сообщается при применении клозапина, хотя он может быть связан и с другими АП. Распространенность запоров в рандомизированных контролируемых исследованиях различных АП составляет: зотепин — 39,6%; клозапин — 21,3%; галоперидол — 14,6% и рисперидон — 12% (583). Наряду с воздействием медикаментов в наличие запора у пациентов с ТПЗ могут вносить свой вклад факторы диеты и образа жизни: сидячий образ жизни, низкая физическая активность, бедная клетчаткой диета, ограниченное потребление жидкости (584). Клиницистам следует активно и систематично проводить скрининг и мониторинг симптомов и возможных осложнений запоров (585-588).

ВЫВОДЫ

В целом, установлено, что многие соматические расстройства более распространены у лиц с ТПЗ. Для пациентов с ТПЗ проблемами, к которым стоит обратиться, остаются, в дополнение к модифицируемым факторам образа жизни и побочным эффектам психотропных препаратов, худший доступ к медицинской помощи и качество получаемой помощи. Больше внимание на индивидуальном и системном уровнях к этим соматическим расстройствам, которые могут снизить психиатрическую стабильность, приверженность лечению, ожидаемую продолжительность жизни, а также качество жизни, улучшит исходы для этих обычно находящихся в неблагоприятном положении популяций во всем мире. Препятствия для соматического мо-

мониторинга и вмешательств у лиц с ТПЗ будут обобщены во второй части данного образовательного модуля, гдк будут предоставлены указания по мониторингу и лечению, а также рекомендации на системном (государство и учреждения здравоохранения) и индивидуальном (клиницисты, пациенты, семьи) уровнях.

Благодарность

Написание этого образовательного модуля является частью Плана действий ВПА 2008-2011 и осуществлено при поддержке фонда Lugli Foundation, Итальянского общества биологической психиатрии (Italian Society of Biological Psychiatry), Pfizer и Bristol Myers Squibb.

Список литературы

- Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
- Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;171:502-8.
- Allebeck P. Schizophrenia: a life-shortening disease. *Schizophr Bull* 1989;15:81-9.
- Holt RIG, Peveler RC. Diabetes and cardiovascular risk in severe mental illness: a missed opportunity and challenge for the future. *Pract Diab Int* 2010;27:79-84.
- Russler W, Salize HJ, van Os J et al. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15:399-409.
- Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv* 2009;60:147-56.
- Tidemalm D, Waern M, Stefansson CG et al. Excess mortality in persons with severe mental disorder in Sweden: a cohort study of 12 103 individuals with and without contact with psychiatric services. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2008;4:23.
- Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M et al. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:899-907.
- Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-7.
- Brown S, Kim M, Mitchell C et al. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010;196: 116-21.
- Osby U, Correia N, Brandt L et al. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. *BMJ* 2000; 321:483-4.
- Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991;36: 239-45.
- Casadebaig F, Philippe A. Mortality in schizophrenia patients. 3 years follow-up of a cohort. *Encephale* 1999;25:329-37.
- Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K et al. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:401-4.
- Leucht S, Burkard T, Henderson J et al. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:317-33.
- De Hert M, Dekker JM, Wood D et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness. Position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412-24.
- Widerlöv B, Borge P, Cullberg J et al. Epidemiology of long-term functional psychosis in three different areas in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:40-6.
- Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006;188:122-7.
- Marder SR, Essock SM, Miller AL et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161: 1334-49.
- von Hausswolff-Juhlin Y, Bjartveit M, Lindström E, et al. Schizophrenia and physical health problems. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119(Suppl. 438):15-21.
- Tran E, Rouillon F, Loze JY et al. Cancer mortality in patients with schizophrenia: an 11-year prospective cohort study. *Cancer* 2009;115:3355-62.
- Mental and Physical Health Platform. Mental and physical health charter. Bridging the gap between mental and physical health. Bruxelles: Mental and Physical Health Platform, 2008.
- Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis* 2006;3:A42.
- Tiihonen J, Lunnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 150:1115-21.
- Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007;68:8-13.
- Vreeland B. Treatment decisions in major mental illness: weighing the outcomes. *J Clin Psychiatry* 2007;68:5-11.
- Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31.
- Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM et al. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005. *Schizophr Res* 2008;98:287-94.
- Robson D, Gray R. Serious mental illness and physical health problems: a discussion paper. *Int J Nurs Stud* 2007;44:457-66.
- Parks J, Svendsen D, Singer P et al (eds). Morbidity and mortality in people with serious mental illness. Alexandria: National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD) Medical Directors Council, 2006.
- Maj M. Physical health care in persons with severe mental illness: a public health and ethical priority. *World Psychiatry* 2009;8:1-2.
- Lawrence D, Stephen K. Inequalities in health care provision for people with severe mental illness. *J Psychopharmacol* (in press).
- McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: re-prioritizing unmet needs. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:406-16.
- Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006;86:15-22.
- Roberts L, Roalf A, Wilson S et al. Physical health care of patients with schizophrenia in primary care: a comparative study. *Fam Practice* 2007;24:34-40.
- Osborn DP, King MB, Nazareth I. Participation in screening for cardiovascular risk by people with schizophrenia or similar mental illnesses: cross sectional study in general practice. *BMJ* 2003; 326:1122-3.
- Fagioli A, Goracci A. The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. *J Clin Psychiatry* 2009;70:22-9.
- Mitchell AJ, Malone D, Doebbeling CC. Quality of medical care for people with and without comorbid mental illness and substance misuse: systematic review of comparative studies. *Br J Psychiatry* 2009;194:491-9.
- Kisely S, Campbell LA, Wang Y. Treatment of ischaemic heart disease and stroke in individuals with psychosis under universal healthcare. *Br*

- J Psychiatry 2009;195:545-50.
41. Kisely S, Smith M, Lawrence D et al. Inequitable access for mentally ill patients to some medically necessary procedures. *CMAJ* 2007;176:779-84.
 42. Chan M. Equity, social determinants and public health programmes. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). *Equity, social determinants and public health programmes*. Geneva: World Health Organization, 2010:1-2.
 43. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-209.
 44. Mather AA, Cox BJ, Enns MW et al. Associations of obesity with psychiatric disorders and suicidal behaviors in a nationally representative sample. *J Psychosom Res* 2009;66:277-85.
 45. McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *J Clin Psychiatry* 2009;70:12-21.
 46. World Health Organization. *Global strategy on diet, physical activity and health*. Geneva: World Health Organization, 2003.
 47. Bray GA. Obesity: the disease. *J Med Chem* 2006;49:4001-7.
 48. Bray GA, Wilson JF. In the clinic. Obesity. *Ann Intern Med* 2008;149:ITC4-1-15.
 49. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. *Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report*. Bethesda: National Institutes of Health, 1998.
 50. Holt R, Peveler R. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:665-79.
 51. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999;282:1530-8.
 52. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 1991;337:382-6.
 53. Misra A, Vikram NK, Gupta R et al. Waist circumference cutoff points and action levels for Asian Indians for identification of abdominal obesity. *Int J Obes* 2006; 30:106-11.
 54. Ko GT, Chan JC, Cockram CS et al. Prediction of hypertension, diabetes, dyslipidaemia or albuminuria using simple anthropometric indexes in Hong Kong Chinese. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:1136-42.
 55. Raji A, Seely EW, Arky RA et al. Body fat distribution and insulin resistance in healthy Asian Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5366-71.
 56. Deurenberg-Yap M, Chew SK, Lin VF et al. Relationships between indices of obesity and its co-morbidities in multi-ethnic Singapore. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1554-62.
 57. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
 58. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. www.idf.org.
 59. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
 60. Oka R, Kobayashi J, Yagi K et al. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:474-81.
 61. Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 2002;66:987-92.
 62. BF; Cooperative Meta-Analysis Group of the Working Group on Obesity in China. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults. Study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. *Biomed Environ Sci* 2002;15:83-96.
 63. McElroy SL, Guerdjikova A, Kotwal R. Severe mental illness and obesity. In: Bermudes RA, Keck PE, McElroy SL (eds). *Managing metabolic abnormalities in the psychiatrically ill: a clinical guide for psychiatrists*. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2006:55-119.
 64. Wirshing DA. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2004;65:13-26.
 65. Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1426-35.
 66. Citrome L, Vreeland B. Schizophrenia, obesity, and antipsychotic medications: what can we do? *Postgrad Med* 2008;120:18-33.
 67. Saarni SE, Saarni SI, Fogelholm M et al. Body composition in psychotic disorders: a general population survey. *Psychol Med* 2009;39:801-10.
 68. McIntyre RS, McElroy SL, Konarski JZ et al. Substance use disorders and overweight/obesity in bipolar I disorder: preliminary evidence for competing addictions. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1352-7.
 69. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH et al. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med* 2008;70:288-97.
 70. Simon GE, Von Korff M, Saunders K et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:824-30.
 71. Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Management of schizophrenia with obesity, metabolic, and endocrinological disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2009;32:775-94.
 72. Pack S. Poor physical health and mortality in patients with schizophrenia. *Nurs Stand* 2009;23:41-5.
 73. Wildes JE, Marcus MD, Fagioli A. Obesity in patients with bipolar disorder: a biopsychosocial-behavioral model. *J Clin Psychiatry* 2006;67:904-15.
 74. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005;67:1-8.
 75. Gracious BL, Cook SR, Meyer AE et al. Prevalence of overweight and obesity in adolescents with severe mental illness: a cross-sectional chart review. *J Clin Psychiatry* 2010;71:949-54.
 76. Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U et al. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Life Sci* 2004;74:1999-2008.
 77. Maina G, Salvi V, Vitalucci A et al. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;110:149-55.
 78. Citrome L, Blonde L, Damatarca C. Metabolic issues in patients with severe mental illness. *South Med J* 2005;98:714-20.
 79. Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001;46:549-55.
 80. Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Body mass index and quality of life in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;62:73-6.
 81. McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K et al. Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being. *Can J Psychiatry* 2006;51:274-80.
 82. Scott KM, McGee MA, Wells JE et al. Obesity and mental disorders in the adult general population. *J Psychosom Res* 2008;64: 97-105.
 83. McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S et al. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J Clin Psychiatry* 2004;65:634-51.
 84. Simon GE, Ludman EJ, Linde JA et al. Association between obesity and depression in middle-aged women. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:32-9.
 85. Kluge M, Schuld A, Himmerich H et al. Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating: results from a randomized double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:662-6.
 86. Gebhardt S, Haberhausen M, Krieg JC et al. Clozapine/olanzapine-induced recurrence or deterioration of binge eating-related eating disorder.

- ders. *J Neural Transm* 2007;114:1091-5.
87. Vieweg WV, Levy JR, Fredrickson SK et al. Psychotropic drug considerations in depressed patients with metabolic disturbances. *Am J Med* 2008;121:647-55.
88. Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
89. Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL et al. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am J Prev Med* 2009;36:341-50.
90. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
91. Bech P, Vendsborg PJ, Rafaelson OJ. Lithium maintenance treatment of manic-melancholic patients: its role in the daily routine. *Acta Psychiatr Scand* 1976;53:70-81.
92. Citrome L. Risk-benefit analysis of available treatments for schizophrenia. *Psychiatric Times* 2007;1:27-30.
93. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J et al. Guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:132-91.
94. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics; differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21:911-36.
95. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19:1-93.
96. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007;33:169-75.
97. Scheen A, van Winkel R, De Hert M. Traitement neuroleptique et troubles métaboliques. *Med Mal Metabol* 2008;2:593-9.
98. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risks? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:171-9.
99. Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J et al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:4-18.
100. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 2008;105:175-87.
101. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005;80:45-53.
102. Kahn RS, Fleischacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
103. Leucht S, Corves C, Arbter D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
104. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
105. Parsons B, Allison DB, Loebel A et al. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophr Res* 2009;110:103-10.
106. Coccarello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther* 2010;127:210-51.
107. Leucht S, Burkard T, Henderson JH et al. Physical illness and schizophrenia. A review of the evidence. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
108. Bobes J, Rejas J, García-García M et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the Eire Study. *Schizophr Res* 2003; 62:77-88.
109. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* (in press).
110. Newcomer JW. Comparing the safety and efficacy of atypical antipsychotics in psychiatric patients with comorbid medical illnesses. *J Clin Psychiatry* 2009;70:30-6.
111. Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:25-30.
112. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:267-72.
113. Alvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Crespo-Facorro B et al. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs* 2008;22:547-62.
114. Correll CU, Manu P, Olshansky V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765-73.
115. Saddichha S, Ameen S, Akhtar S. Incidence of new onset metabolic syndrome with atypical antipsychotics in first episode schizophrenia: a six-week prospective study in Indian female patients. *Schizophr Res* 2007;95:247.
116. Fava M, Judge R, Hoog SL et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61:863-7.
117. Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K et al. Body weight changes associated with psychopharmacology. *Psychiatr Serv* 2002;53: 842-7.
118. Fagioli A, Chengappa KN, Soreca I et al. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS Drugs* 2008;22:655-69.
119. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:481-9.
120. Bray GA, Greenway FL. Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacol Rev* 2007;59:151-84.
121. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008;13:27-35.
122. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment — pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010;125:169-79.
123. Stein K. When essential medications provoke new health problems: the metabolic effects of second-generation antipsychotics. *J Am Diet Assoc* 2010;110:992-1001.
124. Bostwick JM. A generalist's guide to treating patients with depression with an emphasis on using side effects to tailor antidepressant therapy. *Mayo Clin Proc* 2010;85:538-50.
125. Papakostas GI. The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2010;71:e03.
126. Citrome L. Iloperidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly commercialised second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract* 2009;63:1237-48.
127. Poyurovsky M, Pashinian A, Gil-Ad I et al. Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition. *Am J Psychiatry* 2002;159:1058-60.
128. Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079-88.
129. Barak Y, Aizenberg D. Switching to aripiprazole as a strategy for weight reduction: a meta-analysis in patients suffering from schizophrenia. *J Obes* (in press).
130. Weiden PJ, Newcomer JW, Loebel AD et al. Long-term changes in

- weight and plasma lipids during maintenance treatment with ziprasidone. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:985-94.
131. Vehof J, Al Hadithy AFY, Burger H et al. BMI and rs1455832 SNP of the ROBO1 gene: association analysis in patients using antipsychotics. *Schizophr Res* 2010;117:552-3.
132. Mulder H, Franke B, van der Beek AA et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:338-43.
133. Mulder H, Cohen D, Scheffer H et al. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:16-20.
134. Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R et al. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics* (in press)
135. Opgen-Rhein C, Brandl EJ, Møller DJ et al. Association of HTR2C, but not LEP or INSIG2, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample. *Pharmacogenomics* 2010;11:773-80.
136. Gregoor JG, van der Weide J, Mulder W et al. Polymorphisms of the LEP- and LEPR gene and obesity in patients using antipsychotic medication. *J Clin Psychopharmacol* 2009;26:21-5.
137. Li C, Ford ES. Definition of the metabolic syndrome: what's new and what predicts risk. *Metab Syndr Relat Disord* 2006;4:237-51.
138. Bhargava A. A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study. *Popul Health Metr* 2003;1:3.
139. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 1093-100.
140. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2595-600.
141. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH et al. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:3120-7.
142. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156: 1070-7.
143. Fagioli A, Frank E, Scott JA et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005;7:424-30.
144. Katon W, Maj M, Sartorius N (eds). *Depression and diabetes*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010.
145. Pothiwala P, Jain SK, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7:279-88.
146. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr* 2007;86:s836-42.
147. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;48:1679-83.
148. Moebus S, Stang A. The metabolic syndrome — a controversial diagnostic concept. *Herz* 2007;32:529-40.
149. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. The metabolic syndrome. Part I: definitions and diagnostic criteria for its identification. *Epidemiology and relationship with cardiovascular and type 2 diabetes risk*. *Postepy Hig Med Dosw* 2008;62:530-42.
150. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
151. Pollex RL, Hanley AJ, Zinman B et al. Metabolic syndrome in aboriginal Canadians: prevalence and genetic associations. *Atherosclerosis* 2006;184:121-9.
152. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005;28:2745-9.
153. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Goymez-Pérez FJ et al. Prevalence and characteristics of early-onset type 2 diabetes in Mexico. *Am J Med* 2002;113:569-74.
154. Florez H, Silva E, Fernández V et al. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:63-77.
155. De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006;83:87-93.
156. Saari KM, Lindeman SM, Viiro KM et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:559-63.
157. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D et al. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004;49:753-60.
158. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80:19-32.
159. Meyer J, Loh C, Leckband SG et al. Prevalence of the metabolic syndrome in veterans with schizophrenia. *J Psychiatr Pract* 2006;12:5-10.
160. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM et al. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006;67:575-83.
161. Hägg S, Lindblom Y, Mjølndal T et al. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:93-8.
162. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006;163:1273-6.
163. Mackin P, Bishop D, Watkinson H et al. Metabolic disease and cardiovascular risk in people treated with antipsychotics in the community. *Br J Psychiatry* 2007;191:23-9.
164. Tirupati S, Chua LE. Obesity and metabolic syndrome in a psychiatric rehabilitation service. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41: 606-10.
165. Srisuranont M, Likhitsathian S, Boonyanaruthee V et al. Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow-up study. *BMC Psychiatry* 2007;7:14.
166. Rejas J, Bobes J, Arango C et al. Concordance of standard and modified NCEP ATP III criteria for identification of metabolic syndrome in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: a corollary from the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2008;99:23-8.
167. Arango C, Bobes J, Aranda P et al. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2008;104:1-12.
168. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:4-14.
169. Garcia-Portilla MP, S6iz PA, Benabarre A et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;106:197-201.
170. Bobes J, Arango C, Aranda P et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizoaffective disorder treated with antipsychotics: results from the CLAMORS study. *Eur Psychiatry* (in press).
171. Basu R, Brar JS, Chengappa KN et al. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder - bipolar subtype. *Bipolar Disord* 2004;6:314-8.
172. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* (in press).
173. Hasnain M, Fredrickson SK, Vieweg WV et al. Metabolic syndrome associated with schizophrenia and atypical antipsychotics. *Curr Diab Rep* 2010;10:209-16.
174. De Hert M, Mittoux A, He Y et al. Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (in press).

175. De Hert M, Mittoux A, He Y et al. A head-to-head comparison of sertindole and risperidone on metabolic parameters. *Schizophr Res* 2010;123:276-7.
176. Vancampfort D, Knapen J, Probst M et al. Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010; 177:271-9.
177. Buckley PF, Miller DD, Singer B et al. Clinicians' recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2005;79:281-8.
178. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The Atypical Antipsychotic Therapy and Metabolic Issues National Survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:S1-6.
179. Cavanagh MR, Hancock E, Taylor DM et al. A UK audit of screening for the metabolic side effects of antipsychotics in community patients. *Schizophr Bull* 2007;33:1397-403.
180. Lambert TJ, Newcomer JW. Are the cardiometabolic complications of schizophrenia still neglected? Barriers to care. *Med J Aust* 2009;190:S39-42.
181. Morrato EH, Druss B, Hartung DM et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:17-24.
182. Morrato EH, Newcomer JW, Kamat S et al. Metabolic screening after the American Diabetes Association's consensus statement on antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1037-42.
183. Morrato EH, Cuffel B, Newcomer JW et al. Metabolic risk status and second-generation antipsychotic drug selection: a retrospective study of commercially insured patients. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:26-32.
184. Morrato EH, Nicol GE, Maahs D et al. Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:344-51.
185. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
186. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
187. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-3.
188. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
189. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27: 2444-9.
190. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e13-8.
191. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551-6.
192. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-52.
193. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004;27:824-30.
194. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
195. Whiting D, Unwin N, Roglic G. Diabetes: equity and social determinant. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). *Equity, social determinant and public health programmes*. Geneva: World Health Organization, 2010:77-94.
196. Qin L, Knol MJ, Corpeleijn E et al. Does physical activity modify the risk of obesity for type 2 diabetes: a review of epidemiological data. *Eur J Epidemiol* 2010;25:5-12.
197. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB et al. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:744-52.
198. Rana JS, Li TY, Manson JE et al. Adiposity compared with physical inactivity and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2007;30:53-8.
199. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM et al. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA* 2004;292:1188-94.
200. Siegel LC, Sesso HD, Bowman TS et al. Physical activity, body mass index, and diabetes risk in men: a prospective study. *Am J Med* 2009;122:1115-21.
201. Hu G, Lindström J, Valle TT et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med* 2004;164:892-6.
202. Hartemink N, Boshuizen HC, Nagelkerke NJ et al. Combining risk estimates from observational studies with different exposure cutpoints: a meta-analysis on body mass index and diabetes type 2. *Am J Epidemiol* 2006;163:1042-52.
203. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007;24:451-63.
204. Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ et al. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* 2001;161:1542-8.
205. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999;282:1433-9.
206. Patja K, Jousilahti P, Hu G et al. Effects of smoking, obesity and physical activity on the risk of type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *J Intern Med* 2005;258:356-62.
207. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
208. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
209. Holt RI, Peveler RC. Association between antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:125-35.
210. Bushe C, Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; 47:S67-S71.
211. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL et al. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:83-93.
212. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D et al. Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1493-500.
213. Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol* 2007;21:357-73.
214. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D et al. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:342-8.
215. Regenold WT, Thapar RK, Marano C et al. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 2002;70:19-26.
216. De Hert M, Mauri M, Shaw K et al. The METEOR study of dia-

- betes and other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotic drugs. I. Methodology. *Int J Methods Psychiatr Res* (in press).
217. Arroyo C, Hu FB, Ryan LM et al. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27:129-33.
 218. Brown LC, Majumdar SR, Newman SC et al. History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. *Diabetes Care* 2005;28:1063-7.
 219. Carnethon MR, Kinder LS, Fair JM et al. Symptoms of depression as a risk factor for incident diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *Am J Epidemiol* 2003;158:416-23.
 220. Eaton WW, Armenian H, Gallo J et al. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1996;19:1097-102.
 221. Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH et al. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care* 2004;27:2856-62.
 222. Golden SH, Williams JE, Ford DE et al. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2004;27:429-35.
 223. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H et al. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999;22:1071-6.
 224. Palinkas LA, Lee PP, Barrett-Connor E. A prospective study of type 2 diabetes and depressive symptoms in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *Diabet Med* 2004;21:1185-91.
 225. van den Akker M, Schuurman A, Metsemakers J et al. Is depression related to subsequent diabetes mellitus? *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:178-83.
 226. Gough S, Peveler R. Diabetes and its prevention: pragmatic solutions for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;47: S106-11.
 227. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:14.
 228. Okumura Y, Ito H, Kobayashi M et al. Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia: a nationwide retrospective cohort study. *Schizophr Res* 2010;119:145-52.
 229. Citrome LL, Holt RI, Zachry WM et al. Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics. *Ann Pharmacother* 2007;41:1593-603.
 230. Smith M, Hokins D, Peveler R et al. First versus second generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192:406-11.
 231. Ramaswamy K, Masand PS, Nasrallah HA. Do certain atypical antipsychotics increase the risk of diabetes? A critical review of 17 pharmacoepidemiologic studies. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18:183-94.
 232. Yood MU, DeLorenze G, Quesenberry CP Jr et al. The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent — results from a multisite epidemiologic study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:791-9.
 233. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002;22:841-52.
 234. Starrenburg FC, Bogers JP. How can antipsychotics cause diabetes mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *Eur Psychiatry* 2009;24: 164-70.
 235. Koller E, Schneider B, Bennett K et al. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med* 2001;111:716-23.
 236. Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM et al. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2004;65:857-63.
 237. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM et al. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2003;23:735-44.
 238. Guo JJ, Keck PE Jr, Corey-Lisle PK et al. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among Medicaid patients with bipolar disorder: a nested case-control study. *Pharmacotherapy* 2007;27:27-35.
 239. Guo JJ, Keck PE Jr, Corey-Lisle PK et al. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: a retrospective, population-based, case-control study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1055-61.
 240. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB et al. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2010;197:266-71.
 241. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997-2004.
 242. Baker RA, Pikalov A, Tran QV et al. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Event Database: a systematic Bayesian signal detection analysis. *Psychopharmacol Bull* 2009;42:11-31.
 243. Bushe C, Leonard B. Association between atypical antipsychotic agents and type 2 diabetes: review of prospective clinical data. *Br J Psychiatry* 2004;47:S87-93.
 244. Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2001;62:256-60.
 245. Sachs GS, Guille C. Weight gain associated with use of psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1999;60:16-9.
 246. Frank E, Kupfer DJ, Buhari A et al. Imipramine and weight gain during the long-term treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 1992;26:65-72.
 247. Fernstrom MH, Kupfer DJ. Antidepressant-induced weight gain: a comparison study of four medications. *Psychiatry Res* 1988;26: 265-71.
 248. Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:323-30.
 249. Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:61-7.
 250. Andersohn F, Schade R, Suissa S et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009;166:591-8.
 251. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2008;31:420-6.
 252. Verrotti A, la Torre R, Trotta D et al. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. *Horm Res* 2009;71:125-31.
 253. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M et al. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8:643-8.
 254. Masuccio F, Verrotti A, Chiavaroli V et al. Weight gain and insulin resistance in children treated with valproate: the influence of time. *J Child Neurol* 2010;25:941-7.
 255. Luef GJ, Waldmann M, Sturm W et al. Valproate therapy and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Neurol* 2004;55:729-32.
 256. Pylvänen V, Knip M, Pakarinen A et al. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002;43:514-7.
 257. Frayne SM, Halanych JH, Miller DR et al. Disparities in diabetes care: impact of mental illness. *Arch Intern Med* 2005;165: 2631-8.
 258. Desai MM, Rosenheck RA, Druss BG et al. Mental disorders and quality of diabetes care in the veterans health administration. *Am J Psychiatry* 2002;159:1584-90.
 259. Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003;48:345-7.
 260. Taylor D, Young C, Mohamed R et al. Undiagnosed impaired fasting glucose and diabetes mellitus amongst inpatients receiving antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol* 2005;19:182-6.
 261. Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE et al. Hyperglycemia and diabetes in

- patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006;29:786-91.
262. Voruganti LP, Punthakee Z, Van Lieshout RJ et al. Dysglycemia in a community sample of people treated for schizophrenia: the Diabetes in Schizophrenia in Central-South Ontario (DiSCO) study. *Schizophr Res* 2007;96:215-22.
 263. Holt RI, Abdelrahman T, Hirsch M et al. The prevalence of undiagnosed metabolic abnormalities in people with serious mental illness. *J Psychopharmacol* 2010;24:867-73.
 264. Department of Health. Diabetes national service framework. London: Department of Health, 2001.
 265. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res* 2004;71:195-212.
 266. Cohen D, Correll CU. Second-generation antipsychotic-associated diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis: mechanisms, predictors, and screening need. *J Clin Psychiatry* 2009;70:765-6.
 267. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM et al. Elevated hemoglobin A1c as a possible indicator of diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis in schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2007;68:533-41.
 268. Nihalani ND, Tu X, Lamberti JS et al. Diabetic ketoacidosis among patients receiving clozapine: a case series and review of socio-demographic risk factors. *Ann Clin Psychiatry* 2007;19:105-12.
 269. Wong JO, Fu JC, Hung GB. Olanzapine-induced diabetic ketoacidosis in a Chinese man. *Hong Kong Med J* 2007;13:73-4.
 270. Reddymasu S, Bahta E, Levine S et al. Elevated lipase and diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *JOP* 2006;7:303-5.
 271. Makhzoumi ZH, McLean LP, Lee JH et al. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Pharmacotherapy* 2008;28:1198-202.
 272. Church CO, Stevens DL, Fugate SE. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabet Med* 2005;22:1440-3.
 273. Ramaswamy K, Kozma CM, Nasrallah H. Risk of diabetic ketoacidosis after exposure to risperidone or olanzapine. *Drug Saf* 2007;30:589-99.
 274. Aruna PAP. Chlorpromazine induced diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 1995;43:146.
 275. de Boer C, Gaete HP. Neuroleptic malignant syndrome and diabetic keto-acidosis. *Br J Psychiatry* 1992;161:856-8.
 276. Henriksen OM, Ruider ME, Prah JH et al. Diabetic ketoacidosis in Denmark. Incidence and mortality estimated from public health registries. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:51-6.
 277. World Health Organization. The world health report 2003: shaping the future. Geneva: World Health Organization, 2003.
 278. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:3-14.
 279. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva: World Health Organization, 2009.
 280. Mendis S, Banerjee A. Cardiovascular disease: equity and social determinants. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). Equity, social determinants and public health programmes. Geneva: World Health Organization, 2010:31-48.
 281. Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:4-7.
 282. Smith SC Jr, Amsterdam E, Balady GJ et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: tests for silent and inducible ischemia: Writing Group II. *Circulation* 2000;101:E12-6.
 283. Lindholm LH, Mendis S. Prevention of cardiovascular disease in developing countries. *Lancet* 2007;370:720-2.
 284. Walker RW, McLarty DG, Kitange HM et al. Stroke mortality in urban and rural Tanzania. Adult Morbidity and Mortality Project. *Lancet* 2000;355:1684-7.
 285. Hetemaa T, Manderbacka K, Reunanen A et al. Socioeconomic inequities in invasive cardiac procedures among patients with incident angina pectoris or myocardial infarction. *Scand J Public Health* 2006;34:116-23.
 286. World Health Organization. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002.
 287. Sowden GL, Huffman JC. The impact of mental illness on cardiac outcomes: a review for the cardiologist. *Int J Cardiol* 2009; 132:30-37.
 288. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ et al. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002;68:167-81.
 289. Brown AD, Barton DA, Lambert GW. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drugs* 2009; 23:583-602.
 290. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65:4-18.
 291. Lawrence DM, Holman CD, Jablensky AV et al. Death rate from ischaemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998. *Br J Psychiatry* 2003;182:31-6.
 292. Osby U, Correia N, Brandt L et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21-8.
 293. Surtees PG, Wainwright NW, Luben RN et al. Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. *Am J Psychiatry* 2008;165:515-23.
 294. Glassman A, Maj M, Sartorius N (eds). Depression and heart disease. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
 295. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT et al. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009;115: 302-8.
 296. Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI et al. Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007;167:801-8.
 297. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E et al. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:713-20.
 298. Nicol G, Haupt D, Flavin K et al. Preliminary results of the MEAC study: metabolic effects of antipsychotics in children. *Schizophr Bull* 2009;35(Suppl. 1):32.
 299. Osborn DP, Levy G, Nazareth I et al. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:242-9.
 300. Bouza C, Lypez-Cuadrado T, Amate JM. Hospital admissions due to physical disease in people with schizophrenia: a national population-based study. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:156-63.
 301. Kilbourne AM, Brar JS, Drayer RA et al. Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Psychosomatics* 2007;48:412-7.
 302. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. *Schizophr Res* 2010;117:75-82.
 303. Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA et al. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study. *JAMA* 2003;290:215-21.
 304. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2008;300:2379-88.
 305. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM et al. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord* 2008;10:788-97.
 306. De Hert M, Falissard B, Mauri M et al. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: the METEOR Study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:S444.
 307. De Hert M, Schreurs V, Smeets K et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective

- chart review. *Schizophr Res* 2008;101:295-303.
308. Meyer JM, Davis VG, Goff DC et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase I. *Schizophr Res* 2008;101:273-86.
 309. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D et al. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009;8:15-22.
 310. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51-61.
 311. Khawaja IS, Westermeyer JJ, Gajwani P et al. Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and therapeutic implications. *Psychiatry* 2009;6:38-51.
 312. Pratt LA, Ford DE, Crum RM et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996;94:3123-9.
 313. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996;93:1976-80.
 314. Blumenthal JA. Depression and coronary heart disease: association and implications for treatment. *Cleve Clin J Med* 2008;75: S48-53.
 315. Lin HC, Hsiao FH, Pfeiffer S et al. An increased risk of stroke among young schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2008;101: 234-41.
 316. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB et al. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry* 2004;65:715-20.
 317. Lin HC, Tsai SY, Lee HC. Increased risk of developing stroke among patients with bipolar disorder after an acute mood episode: a six-year follow-up study. *J Affect Disord* 2007;100:49-54.
 318. Nilsson FM, Kessing LV. Increased risk of developing stroke for patients with major affective disorder — a registry study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:387-91.
 319. Larson SL, Owens PL, Ford D et al. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke* 2001;32:1979-83.
 320. Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE et al. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med* 1998;158:1133-8.
 321. Tschoner A, Engl J, Laimer M et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61:1356-70.
 322. Гарсна-Торнадь I, Ornstei A, Chamson-Reig A et al. Disruption of the dopamine D2 receptor impairs insulin secretion and causes glucose intolerance. *Endocrinology* 2010;151:1441-50.
 323. Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23: 58-77.
 324. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000;108:2-8.
 325. Appleby L, Thomas S, Ferrier N et al. Sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2000;176:405-6.
 326. Ruschena D, Mullen PE, Burgess P et al. Sudden death in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1998;172:331-6.
 327. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360:225-235.
 328. Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf* 2010;5:97-104.
 329. Pies RW. Antipsychotics: the heart of the problem. *Psychiatric Times* 2001;18:26-8.
 330. Elbe D, Savage R. How does this happen? Part I: mechanisms of adverse drug reactions associated with psychotropic medications. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:40-5.
 331. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774-82.
 332. Mehtonen OP, Aranko K, Mäklonen L et al. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:58-64.
 333. Ray WA, Meredith S, Thapa PB et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161-7.
 334. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002;325:1070.
 335. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002;180:515-22.
 336. Ames D, Camm J, Cook P et al. Comment minimiser les risques associés à un allongement significatif de l'intervalle QTc chez les personnes souffrant de schizophrénie. Recommandations consensuelles du Cardiac Safety in Schizophrenia Group (CSISG). *Encéphale* 2002;28:552-62.
 337. Thomas SH, Drici MD, Hall GC et al. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP). *Acta Psychiatr Scand* 2010;122: 345-55.
 338. Strom BL, Faich GA, Reynolds RF et al. The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC): design and baseline subject characteristics. *J Clin Psychiatry* 2008;69:114-21.
 339. Strom BL, Eng SM, Faich G et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: the Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). *Am J Psychiatry* (in press).
 340. Kilbourne AM, Welsh D, McCarthy JF et al. Quality of care for cardiovascular disease-related conditions in patients with and without mental disorders. *J Gen Intern Med* 2008;23:1628-33.
 341. Weiss AP, Henderson DC, Weilburg JB et al. Treatment of cardiac risk factors among patients with schizophrenia and diabetes. *Psychiatr Serv* 2006;57:1145-52.
 342. Moratto EH, Newcomer JW, Allen RR et al. Prevalence of baseline serum glucose and lipid testing in users of second-generation antipsychotic drugs: a retrospective, population-based study of Medicaid claims data. *J Clin Psychiatry* 2008;69:316-22.
 343. Raedler TJ. Cardiovascular aspects of antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:574-81.
 344. Hippisley-Cox J, Parker C, Coupland C et al. Inequalities in the primary care of patients with coronary heart disease and serious mental health problems: a cross-sectional study. *Heart* 2007; 93:1256-62.
 345. Druss BG, Bradford DW, Rosenheck RA et al. Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:506-11.
 346. Rathore SS, Wang Y, Druss BG et al. Mental disorders, quality of care, and outcomes among older patients hospitalized with heart failure: an analysis of the national heart failure project. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1402-8.
 347. Sacks M, Dermatis H, Looser-Ott S et al. Undetected HIV infection among acutely ill psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1992;149:544-5.
 348. Volavka J, Convit A, Czobor P et al. HIV seroprevalence and risk behaviors in psychiatric inpatients. *Psychiatry Res* 1991;39:109-14.
 349. Lee HK, Travin S, Bluestone H. HIV-1 in inpatients. *Hosp Commun Psychiatry* 1992;43:181-2.
 350. Empfield M, Cournos F, Meyer I et al. HIV seroprevalence among homeless patients admitted to a psychiatric inpatient unit. *Am J Psychiatry* 1993;150:47-52.
 351. Meyer I, McKinnon K, Cournos F et al. HIV seroprevalence among long-stay patients in a state psychiatric hospital. *Hosp Commun Psychiatry* 1993;44:282-4.
 352. Susser E, Valencia E, Conover S. Prevalence of HIV infection among psychiatric patients in a New York City men's shelter. *Am J Public Health* 1993;83:568-70.
 353. Stewart DL, Zuckerman CJ, Ingle JM. HIV seroprevalence in a chronically mentally ill population. *J Natl Med Assoc* 1994;86: 519-23.
 354. Cournos F, Horwath E, Guido JR et al. HIV-1 infection at two public psychiatric hospitals in New York City. *AIDS Care* 1994; 6:443-52.
 355. Naber D, Pajonk FG, Perro C et al. Human immunodeficiency virus antibody test and seroprevalence in psychiatric patients. *Acta Psychiatr*

- Scand 1994;89:358-61.
356. Dasananjali T. The prevalence of HIV infection among mentally ill offenders in Thailand. *J Med Assoc Thai* 1994;77:257-60.
357. Chen CH. Seroprevalence of human immunodeficiency virus infection among Chinese psychiatric patients in Taiwan. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:441-2.
358. Schwartz-Watts D, Montgomery LD, Morgan DW. Seroprevalence of human immunodeficiency virus among inpatient pretrial detainees. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1995;23:285-8.
359. Ayuso-Mateos JL, Montanes F, Lastra I et al. HIV infection in psychiatric patients: an unlinked anonymous study. *Br J Psychiatry* 1997;170:181-5.
360. Rosenberg SD, Goodman LA, Osher FC et al. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. *Am J Publ Health* 2001;91:31-7.
361. Blank MB, Mandell DS, Aiken L et al. Co-occurrence of HIV and serious mental illness among Medicaid recipients. *Psychiatr Serv* 2002;53:868-73.
362. Baillargeon J, Ducate S, Pulvino J et al. The association of psychiatric disorders and HIV infection in the correctional setting. *Ann Epidemiol* 2003;13:606-12.
363. Chafetz L, White MC, Collins-Bride G et al. The poor general health of the severely mentally ill: impact of schizophrenic diagnosis. *Commun Ment Health J* 2005;41:169-84.
364. Courmos F, McKinnon K, Sullivan G. Schizophrenia and comorbid human immunodeficiency virus or hepatitis C virus. *J Clin Psychiatry* 2005;66:27-33.
365. Sewell DD. Schizophrenia and HIV. *Schizophr Bull* 1996;22: 465-73.
366. Carey MP, Carey KB, Kalichman SC. Risk for human immunodeficiency virus (HIV) infection among persons with severe mental illnesses. *Clin Psychol Rev* 1997;17:271-91.
367. Carey M, Weinhardt L, Carey K. Prevalence of infection with HIV among the seriously mentally ill: review of the research and implications for practice. *Prof Psychol Res Pr* 1995;26:262-8.
368. Courmos F, McKinnon K. HIV seroprevalence among people with severe mental illness in the United States: a critical review. *Clin Psychol Rev* 1997;17:259-69.
369. McKinnon K, Courmos F. HIV infection linked to substance use among hospitalized patients with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 1998;49:1269.
370. De Hert M, Trappeniers L, Wampers M et al. Knowledge about HIV in people with schizophrenia. A general population comparison. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses* (in press).
371. Dixon L, Haas G, Weiden PJ et al. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991;148:224-30.
372. Drake RE, Wallach MA. Substance abuse among the chronic mentally ill. *Hosp Commun Psychiatry* 1989;40:1041-6.
373. Coverdale JH, Turbott SH. Risk behaviors for sexually transmitted infections among men with mental disorders. *Psychiatr Serv* 2000;51:234-8.
374. Goldberg RW, Tapscott SL, Calmes CA et al. HIV and hepatitis C knowledge among individuals with serious mental illness. *Psychiatr Rehabil J* 2009;33:47-9.
375. Aruffo JF, Coverdale JH, Chacko RC et al. Knowledge about AIDS among women psychiatric outpatients. *Hosp Commun Psychiatry* 1990;41:326-8.
376. Kalichman SC, Kelly JA, Johnson JR, et al. Factors associated with risk for HIV infection among chronic mentally ill adults. *Am J Psychiatry* 1994;151:221-7.
377. Senn TE, Carey MP. HIV testing among individuals with a severe mental illness: review, suggestions for research, and clinical implications. *Psychol Med* 2009;39:355-63.
378. Blumberg SJ, Dickey WC. Prevalence of HIV risk behaviors, risk perceptions, and testing among US adults with mental disorders. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:77-9.
379. Desai MM, Rosenheck RA. HIV testing and receipt of test results among homeless persons with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004;161:2287-94.
380. Desai MM, Rosenheck RA, Desai RA. Prevalence and correlates of human immunodeficiency virus testing and posttest counseling among outpatients with serious mental illness. *J Nerv Ment Dis* 2007;195:776-80.
381. Goldberg RW, Himelhoch S, Kreyenbuhl J et al. Predictors of HIV and hepatitis testing and related service utilization among individuals with serious mental illness. *Psychosomatics* 2005;46: 573-7.
382. Goldberg RW. Hepatitis and HIV screening, education, and treatment for adults with serious mental illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:167-8.
383. Grassi L, Pavanati M, Cardelli R et al. HIV-risk behaviour and knowledge about HIV/AIDS among patients with schizophrenia. *Psychol Med* 1999;29:171-9.
384. Katz RC, Watts C, Santman J. AIDS knowledge and high risk behaviors in the chronic mentally ill. *Commun Ment Health J* 1994;30:395-402.
385. Kelly JA, Murphy DA, Bahr GR et al. AIDS/HIV risk behavior among the chronic mentally ill. *Am J Psychiatry* 1992;149:886-9.
386. Knox MD, Boaz TL, Friedrich MA et al. HIV risk factors for persons with serious mental illness. *Commun Ment Health J* 1994;30:551-63.
387. Levounis P, Galanter M, Dermatis H et al. Correlates of HIV transmission risk factors and considerations for interventions in homeless, chemically addicted and mentally ill patients. *J Addict Dis* 2002;21:61-72.
388. Meade CS, Sikkema KJ. Voluntary HIV testing among adults with severe mental illness: frequency and associated factors. *AIDS Behav* 2005;9:465-73.
389. Miller LJ, Finnerty M. Sexuality, pregnancy, and childrearing among women with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatr Serv* 1996;47:502-6.
390. Pirl WF, Greer JA, Weissgarber C et al. Screening for infectious diseases among patients in a state psychiatric hospital. *Psychiatr Serv* 2005;56:1614-6.
391. Thompson SC, Checkley GE, Hocking JS et al. HIV risk behavior and HIV testing of psychiatric patients in Melbourne. *Aust N Z J Psychiatry* 1997;31:566-76.
392. Walkup J, McAlpine DD, Olsson M et al. Recent HIV testing among general hospital inpatients with schizophrenia: findings from four New York City sites. *Psychiatr Q* 2000;71:177-93.
393. Weinhardt LS, Carey MP, Carey KB. HIV-risk behavior and the public health context of HIV/AIDS among women living with a severe and persistent mental illness. *J Nerv Ment Dis* 1998;186: 276-82.
394. Hughes E, Gray R. HIV prevention for people with serious mental illness: a survey of mental health workers' attitudes, knowledge and practice. *J Clin Nurs* 2009;18:591-600.
395. Vergara-Rodriguez P, Vibhakar S, Watts J. Metabolic syndrome and associated cardiovascular risk factors in the treatment of persons with human immunodeficiency virus and severe mental illness. *Pharmacol Ther* 2009;124:269-78.
396. Mistler LA, Brunette MF, Marsh BJ et al. Hepatitis C treatment for people with severe mental illness. *Psychosomatics* 2006;47: 93-107.
397. Said WM, Saleh R, Jumaian N. Prevalence of hepatitis B virus among chronic schizophrenia patients. *East Mediterr Health J* 2001;7:526-30.
398. Chaudhury S, Chandra S, Augustine M. Prevalence of Australia antigen (HBsAg) in institutionalised patients with psychosis. *Br J Psychiatry* 1994;164:542-3.
399. Cividini A, Pistorio A, Regazzetti A et al. Hepatitis C virus infection among institutionalised psychiatric patients: a regression analysis of indicators of risk. *J Hepatol* 1997;27:455-63.
400. Matthews AM, Huckans MS, Blackwell AD et al. Hepatitis C testing and infection rates in bipolar patients with and without comorbid substance use disorders. *Bipolar Disord* 2008;10:266-70.
401. Kalkan A, Ozdarendeli A, Bulut Y et al. Prevalence and genotypic distribution of hepatitis GB-C/HG and TT viruses in blood donors, mentally retarded children and four groups of patients in eastern Anatolia,

- Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:222-7.
402. Kilbourne AM. The burden of general medical conditions in patients with bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2005;7:471-7.
 403. Nakamura Y, Koh M, Miyoshi E et al. High prevalence of the hepatitis C virus infection among the inpatients of schizophrenia and psychoactive substance abuse in Japan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:591-7.
 404. Loftis JM, Matthews AM, Hauser P. Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C: epidemiology and management. *Drugs* 2006;66:155-74.
 405. Meyer JM. Prevalence of hepatitis A, hepatitis B, and HIV among hepatitis C-seropositive state hospital patients: results from Oregon State Hospital. *J Clin Psychiatry* 2003;64:540-5.
 406. Klinkenberg WD, Caslyn RJ, Morse GA et al. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B, and hepatitis C among homeless persons with co-occurring severe mental illness and substance use disorders. *Compr Psychiatry* 2003;44:293-302.
 407. Rosenberg SD, Goldberg RW, Dixon LB et al. Assessing the STIRR model of best practices for blood-borne infections of clients with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2010;61:885-91.
 408. Essock SM, Dowden S, Constantine NT et al. Risk factors for HIV, hepatitis B, and hepatitis C among persons with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2003;54:836-41.
 409. Osher FC, Goldberg R, Goodman LA et al. Hepatitis C and individuals with serious mental illness. *Psychiatr Ann* 2003;33:394-400.
 410. Rosenberg SD, Swanson JW, Wolford GL et al. Blood-borne infections and persons with mental illness: the five-site health and risk study of blood-borne infections among persons with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2003;54:827-35.
 411. Freedman K, Nathanson J. Interferon-based hepatitis C treatment in patients with pre-existing severe mental illness and substance use disorders. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:363-76.
 412. Huckans M, Mitchell A, Pavawalla S et al. The influence of antiviral therapy on psychiatric symptoms among patients with hepatitis C and schizophrenia. *Antivir Ther* 2010;15:111-9.
 413. Rosenberg S, Brunette M, Oxman T et al. The STIRR model of best practices for blood-borne diseases among clients with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2004;55:660-4.
 414. Filik R, Sipsos A, Kehoe PG et al. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:298-305.
 415. Kendrick T. Cardiovascular and respiratory risk factors and symptoms among general practice patients with long-term mental illness. *Br J Psychiatry* 1996;169:733-9.
 416. Kisely S, Smith M, Lawrence D et al. Mortality in individuals who have had psychiatric treatment: population-based study in Nova Scotia. *Br J Psychiatry* 2005;187:552-8.
 417. Osby U, Brandt L, Correia N et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:844-50.
 418. Hoyer EH, Mortensen PB, Olesen AV. Mortality and causes of death in a total national sample of patients with affective disorders admitted for the first time between 1973 and 1993. *Br J Psychiatry* 2000;176:76-82.
 419. Saku M, Tokudome S, Ikeda M et al. Mortality in psychiatric patients, with a specific focus on cancer mortality associated with schizophrenia. *Int J Epidemiol* 1995;24:366-72.
 420. Nilsson A. Mortality in recurrent mood disorders during periods on and off lithium. A complete population study in 362 patients. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:8-13.
 421. Bobes J, Saiz J, Montes JM et al. Consenso español de salud física del paciente con trastorno bipolar. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* 2008;1:26-37.
 422. Ohta Y, Nakane Y, Mine M et al. The epidemiological study of physical morbidity in schizophrenics — 2. Association between schizophrenia and incidence of tuberculosis. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1988;42:41-7.
 423. Baldwin JA. Schizophrenia and physical disease. *Psychol Med* 1979;9:611-8.
 424. Zeenreich A, Gochstein B, Grinshpoon A et al. Recurrent tuberculosis in a psychiatric hospital, recurrent outbreaks during 1987-1996. *Harefuah* 1998;134:168-72.
 425. Fisher II, Bienskii AV, Fedorova IV. Experience in using serological tests in detecting tuberculosis in patients with severe mental pathology. *Probl Tuberk* 1996;1:19-20.
 426. Mishin Vlu, Shevchuk Elu, Tsygankov BD et al. New-onset pulmonary tuberculosis patients with schizophrenia: course and efficiency of treatment. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2008;6:6-10.
 427. Lonnroth K, Jaramillo E, Williams B et al. Tuberculosis: the role of risk factors and social determinants. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). *Equity, social determinants and public health programmes*. Geneva: World Health Organization, 2010:219-41.
 428. Chen YH, Lin HC, Lin HC. Poor clinical outcomes among pneumonia patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* (in press).
 429. Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004;161:2317-9.
 430. Sokal J, Messias E, Dickerson FB et al. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192:421-7.
 431. Carney CP, Jones L, Woolson RF. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based controlled study. *J Gen Intern Med* 2006;21:1133-7.
 432. Batki SL, Meszaros ZS, Strutynski K et al. Medical comorbidity in patients with schizophrenia and alcohol dependence. *Schizophr Res* 2009;107:139-46.
 433. Copeland LA, Mortensen EM, Zeber JE et al. Pulmonary disease among inpatient decedents: impact of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:720-6.
 434. Volkov VP. Respiratory diseases as a cause of death in schizophrenia. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2009;6:24-7.
 435. Fuemmeler BF, Pendzich MK, Tercyak KP. Weight, dietary behavior, and physical activity in childhood and adolescence: implications for adult cancer risk. *Obes Facts* 2009;2:179-86.
 436. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol* 2009;472:57-88.
 437. Pan SY, DesMeules M. Energy intake, physical activity, energy balance, and cancer: epidemiologic evidence. *Methods Mol Biol* 2009;472:191-215.
 438. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung cancer: current diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:809-18.
 439. Kisely S, Sadek J, MacKenzie A et al. Excess cancer mortality in psychiatric patients. *Can J Psychiatry* 2008;53:753-61.
 440. Mortensen PB. The incidence of cancer in schizophrenic patients. *J Epidemiol Commun Health* 1989;43:43-7.
 441. Gulbinat W, Dupont A, Jablensky A et al. Cancer incidence of schizophrenic patients. Results of record linkage studies in three countries. *Br J Psychiatry* 1992;18:75-83.
 442. Dupont A, Jensen OM, Stromgren E et al. Incidence of cancer in patients diagnosed as schizophrenic in Denmark. In: Ten Horn GHMM, Giel R, Gulbinat W et al (eds). *Psychiatric case registries in public health*. Amsterdam: Elsevier, 1986:229-39.
 443. Mortensen PB. The occurrence of cancer in first admitted schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1994;12:185-94.
 444. Lawrence D, Holman CD, Jablensky AV et al. Excess cancer mortality in Western Australian psychiatric patients due to higher case fatality rates. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:382-8.
 445. Dalton SO, Mellekjaer L, Thomassen L et al. Risk for cancer in a cohort of patients hospitalized for schizophrenia in Denmark, 1969-1993. *Schizophr Res* 2005;75:315-24.
 446. Grinshpoon A, Barchana M, Ponizovsky A et al. Cancer in schizophrenia: is the risk higher or lower? *Schizophr Res* 2005; 73:333-41.
 447. Barak Y, Achiron A, Mandel M et al. Reduced cancer incidence among

- patients with schizophrenia. *Cancer* 2005;104:2817-21.
448. Cohen M, Dembling B, Schorling J. The association between schizophrenia and cancer: a population-based mortality study. *Schizophr Res* 2002;57:139-46.
 449. Lichtermann D, Ekelund J, Pukkala E et al. Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:573-8.
 450. Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C et al. Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder: nested case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1368-76.
 451. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:372-7.
 452. Goldacre MJ, Kurina LM, Wotton CJ et al. Schizophrenia and cancer: an epidemiological study. *Br J Psychiatry* 2005;187:334-8.
 453. Catts VS, Catts SV, O'Toole BI et al. Cancer incidence in patients with schizophrenia and their first-degree relatives — a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:323-36.
 454. Dutta R, Boydell J, Kennedy N et al. Suicide and other causes of mortality in bipolar disorder: a longitudinal study. *Psychol Med* 2007;37:839-47.
 455. Zilber N, Schufman N, Lerner Y. Mortality among psychiatric patients — the groups at risk. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:248-56.
 456. Weeke A, Vaeth M. Excess mortality of bipolar and unipolar manic-depressive patients. *J Affect Disord* 1986;11:227-34.
 457. Xiong GL, Bermudes RA, Torres SN et al. Use of cancer-screening services among persons with serious mental illness in Sacramento County. *Psychiatr Serv* 2008;59:929-32.
 458. Carney CP, Jones LE. The influence of type and severity of mental illness on receipt of screening mammography. *J Gen Intern Med* 2006;21:1097-104.
 459. Martens PJ, Chochinov HM, Prior HJ et al. Are cervical cancer screening rates different for women with schizophrenia? A Manitoba population-based study. *Schizophr Res* 2009;113:101-6.
 460. Chochinov HM, Martens PJ, Prior HJ et al. Does a diagnosis of schizophrenia reduce rates of mammography screening? A Manitoba population-based study. *Schizophr Res* 2009;113:95-100.
 461. Catts VS, Catts SV. Apoptosis and schizophrenia: is the tumour suppressor gene, p53, a candidate susceptibility gene? *Schizophr Res* 2000;41:405-15.
 462. Yovel G, Sirota P, Mazeh D et al. Higher natural killer cell activity in schizophrenic patients: the impact of serum factors, medication, and smoking. *Brain Behav Immun* 2000;14:153-69.
 463. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF et al. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007;298:2028-37.
 464. Harvey PW, Everett DJ, Springall CJ. Adverse effects of prolactin in rodents and humans: breast and prostate cancer. *J Psychopharmacol* 2008;22:20-7.
 465. Wagner S, Mantel N. Breast cancer at a psychiatric hospital before and after the introduction of neuroleptic agents. *Cancer Res* 1978;38:2703-8.
 466. Kanhouwa S, Gowdy JM, Solomon JD. Phenothiazines and breast cancer. *J Natl Med Assoc* 1984;76:785-8.
 467. Kelly JP, Rosenberg L, Palmer JR et al. Risk of breast cancer according to use of antidepressants, phenothiazines, and antihistamines. *Am J Epidemiol* 1999;150:861-8.
 468. Dalton SO, Johansen C, Poulsen AH et al. Cancer risk among users of neuroleptic medication: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2006;95:934-9.
 469. Wang PS, Walker AM, Tsuang MT et al. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1147-54.
 470. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1607-18.
 471. Lean M, de Smedt G. Schizophrenia and osteoporosis. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:31-5.
 472. Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:97-108.
 473. Abraham G, Friedman RH, Verghese C et al. Osteoporosis and schizophrenia: can we limit known risk factors? *Biol Psychiatry* 1995;38:131-2.
 474. Malik P. Cross-sectional study of bone density in patients with schizophrenic or schizophreniform disease. Dissertation, Leopold-Franzens University, Innsbruck, 2001.
 475. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004;64:2291-314.
 476. Javai MK, Holt RI. Understanding osteoporosis. *J Psychopharmacol* 2008;22:38-45.
 477. Michelson D, Stratakis C, Hill L et al. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med* 1996;335:1176-81.
 478. Eskandari F, Martinez PE, Torvik S et al. Premenopausal, Osteoporosis Women, Alendronate, Depression (POWER) Study Group. Low bone mass in premenopausal women with depression. *Arch Intern Med* 2007;167:2329-36.
 479. Schweiger U, Deuschle M, Korner A et al. Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 1994;151:1691-3.
 480. Kahl KG, Rudolf S, Dibbelt L et al. Decreased osteoprotegerin and increased bone turnover in young female patients with major depressive disorder and a lifetime history of anorexia nervosa. *Osteoporos Int* 2005;16:424-9.
 481. Schweiger U, Weber B, Deuschle M et al. Lumbar bone mineral density in patients with major depression: evidence of increased bone loss at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000;157:118-20.
 482. Yazici KM, Akinci A, Sutcu A et al. Bone mineral density in premenopausal women with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2003;117:271-5.
 483. Robbins J, Hirsch C, Whitmer R et al. The association of bone mineral density and depression in an older population. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:732-6.
 484. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. *Osteoporos Int* 2008;19:1-12.
 485. Wu Q, Magnus JH, Liu J et al. Depression and low bone mineral density: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Osteoporos Int* 2009;20:1309-20.
 486. Wu Q, Liu J, Gallegos-Orozco JF et al. Depression, fracture risk, and bone loss: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int* 2010;21:1627-35.
 487. Halbreich U, Palter S. Accelerated osteoporosis in psychiatric patients: possible pathophysiological processes. *Schizophr Bull* 1996;22:447-54.
 488. Byerly M, Suppes T, Tran QV et al. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:639-61.
 489. Bergemann N, Parzer P, Mundt C et al. High bone turnover but normal bone mineral density in women suffering from schizophrenia. *Psychol Med* 2008;38:1195-201.
 490. Meaney AM, Smith S, Howes OD et al. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;184:503-8.
 491. O'Keane V, Meaney AM. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:26-31.
 492. Meaney AM, O'Keane V. Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables. *Schizophr Res* 2007;93:136-43.
 493. Bilici M, Cakirbay H, Guler M et al. Classic and atypical neuroleptics, and bone mineral density, in patients with schizophrenia. *Int J Neurosci* 2002;112:817-28.

494. Abraham G, Paing WW, Kaminski J et al. Effects of elevated serum prolactin on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1618-20.
495. Becker D, Liver O, Mester R et al. Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64:761-6.
496. Howes OD, Wheeler MJ, Meaney AM et al. Bone mineral density and its relationship to prolactin levels in patients taking antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:259-61.
497. Keely E, Reiss JP, Drinkwater DT et al. Bone mineral density, sex hormones, and long-term use of neuroleptic agents in men. *Endocr Pract* 1997;3:209-13.
498. Hummer M, Malik P, Gasser RW et al. Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:162-7.
499. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2008;22:70-5.
500. Cauley JA, Fullman RL, Stone KL et al. Factors associated with the lumbar spine and proximal femur bone mineral density in older men. *Osteoporos Int* 2005;16:1525-37.
501. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007;167:1240-5.
502. Haney EM, Chan BK, Diem SJ et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007;167:1246-51.
503. Peuskens J, Pani L, de Hert M et al. Antipsychotics and hyperprolactinemia. Unpublished paper.
504. Bolton JM, Metge C, Lix L et al. Fracture risk from psychotropic medications: a population-based analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:384-91.
505. Vestergaard P. Varying effects of psychotropic medications on fracture risk in older people. *Evid Based Ment Health* 2009;12:25.
506. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007; 190:129-34.
507. Hugenholtz GW, Heerdink ER, van Staa TP et al. Risk of hip/femur fractures in patients using antipsychotics. *Bone* 2005;37: 864-70.
508. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:807-16.
509. Jacqmin-Gadda H, Fourrier A, Commenges D et al. Risk factors for fractures in the elderly. *Epidemiology* 1998;9:417-23.
510. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169:1952-60.
511. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS et al. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf* 2007;30:171-84.
512. Kelly DL, Conley RR. Sexuality and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2004;30:767-79.
513. Schottle D, Kammerahl D, Huber J et al. Sexual problems in patients with schizophrenia. *Psychiatr Prax* 2009;36:160-8.
514. Kasperek-Zimowska B, Brodniak WA, Sarol-Kulka A. Sexual disorders in schizophrenia — overview of research literature. *Psychiatr Pol* 2008;42:97-104.
515. Macdonald S, Halliday J, MacEwan T et al. Nithsdale Schizophrenia Surveys 24: sexual dysfunction. Case-control study. *Br J Psychiatry* 2003;182:50-6.
516. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002;181:49-55.
517. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P et al. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:137-411.
518. Peuskens J, Sienaert P, De Hert M. Sexual dysfunction: the unspoken side effect of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 1998;13:23s-30s.
519. Harley EW, Boardman J, Craig T. Sexual problems in schizophrenia: prevalence and characteristics. A cross sectional survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010;45:759-66.
520. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:201-9.
521. Dossenbach M, Hodge A, Anders M et al. Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: international variation and underestimation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8: 195-201.
522. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:69-82.
523. Olsson M, Uttaro T, Carson WH et al. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005;66:331-8.
524. Malik P. Sexual dysfunction in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:138-42.
525. Gabay PM, Fernandez Bruno M, Roldan E. Sexual behavior in patients with schizophrenia: a review of the literature and survey in patients attending a rehabilitation program. *Vertex* 2006;17: 136-44.
526. Laurent SM, Simons AD. Sexual dysfunction in depression and anxiety: conceptualizing sexual dysfunction as part of an internalizing dimension. *Clin Psychol Rev* 2009;29:573-85.
527. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:157-64.
528. Zemishlany Z, Weizman A. The impact of mental illness on sexual dysfunction. *Adv Psychosom Med* 2008;29:89-106.
529. Kinz JF. Major depressive disorder, antidepressants and sexual dysfunction. *Neuropsychiatry* 2009;23:134-8.
530. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:384-97.
531. Williams K, Reynolds MF. Sexual dysfunction in major depression. *CNS Spectr* 2006;11:19-23.
532. Higgins A, Barker P, Begley CM. Sexual health education for people with mental health problems: what can we learn from the literature? *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2006;13:687-97.
533. Berner MM, Hagen M, Kriston L. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD003546.
534. Konarszewska B, Woeczyński S, Szulc A et al. Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones, psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:129-39.
535. van Bruggen M, van Amelsvoort T, Wouters L et al. Sexual dysfunction and hormonal changes in first episode psychosis patients on olanzapine or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:989-95.
536. Hanssens L, L'Italien G, Loze JY et al. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913). *BMC Psychiatry* 2008;8:95.
537. Knegtering H, van den Bosch R, Castelein S et al. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:711-7.
538. Knegtering H, Boks M, Blijd C et al. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther* 2006;32:315-26.
539. Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S et al. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Psychiatry* 2006;21:251-8.
540. Byerly MJ, Nakonezny PA, Bettcher BM et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antipsychotics in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Schizophr Res* 2006;86:244-50.
541. Kelly D., Conley RR. A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31:340-6.
542. Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*

- 2005;66:761-7.
543. Dossenbach M, Erol A, el Mahfoud Kessaci M et al. IC-SOHO Study Group. Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2004;65:312-21.
544. Knegtering R, Castelein S, Bous H et al. A randomized openlabel study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:56-61.
545. Bobes J, Garcia-Portilla MP, Rejas J et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther* 2003;29:125-47.
546. Kim KS, Pae CU, Chae JH et al. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002;63:408-13.
547. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:765-74.
548. Lee KU, Lee YM, Nam JM et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction among newer antidepressants in a naturalistic setting. *Psychiatry Investig* 2010;7:55-9.
549. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord* 2002;69:119-40.
550. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:357-66.
551. Montejó AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:10-21.
552. Ginsberg LD. Impact of drug tolerability on the selection of antidepressant treatment in patients with major depressive disorder. *CNS Spectr* 2009;14:8-14.
553. Fava M, Rankin M. Sexual functioning and SSRIs. *J Clin Psychiatry* 2002;63:13-6.
554. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 2002;36:1577-89.
555. Einarsen A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract* 2009;15:183-92.
556. Trixler M, Gati A, Fekete S et al. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. *Drugs* 2005;65: 1193-206.
557. Lund N, Pedersen LH, Henriksen TB. Selective serotonin reuptake inhibit or exposure in utero and pregnancy outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:949-54.
558. Tuccori M, Testi A, Antonioli L et al. Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. *Clin Ther* 2009;31:1426-53.
559. Oberlander TF, Warburton W, Misri S et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using populationbased linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:898-906.
560. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004;161:608-20.
561. Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. *Depress Anxiety* 2010;27:675-86.
562. Kenkre AM, Spadigam AE. Oral health and treatment needs in institutionalized psychiatric patients in India. *Indian J Dent Res* 2000;11:5-11.
563. Thomas A, Lavrentzou E, Karouzou C et al. Factors which influence the oral condition of chronic schizophrenia patients. *Spec Care Dentist* 1996;16:84-6.
564. Velasco E, Machuca G, Martinez-Sahuquillo A et al. Dental health among institutionalized psychiatric patients in Spain. *Spec Care Dentist* 1997;17:203-6.
565. Velasco-Ortega E, Monsalve-Guil L, Velasco-Ponferrada C et al. Temporomandibular disorders among schizophrenic patients. A case-control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:315-22.
566. Lewis S, Jagger RG, Treasure E. The oral health of psychiatric inpatients in South Wales. *Spec Care Dentist* 2001;21:182-6.
567. Clark DB. Dental care for the patient with bipolar disorder. *J Can Dent Assoc* 2003;69:20-4.
568. Friedlander AH, Birch NJ. Dental conditions in patients with bipolar disorder on long-term lithium maintenance therapy. *Spec Care Dentist* 1990;10:148-51.
569. McCreddie RG, Stevens H, Henderson J et al. The dental health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110: 306-10.
570. Tang WK, Sun FC, Ungvari GS et al. Oral health of psychiatric inpatients in Hong Kong. *Int J Soc Psychiatry* 2004;50:186-91.
571. Ramon T, Grinshpoon A, Zusman SP et al. Oral health and treatment needs of institutionalized chronic psychiatric patients in Israel. *Eur Psychiatry* 2003;18:101-5.
572. Kilbourne AM, Horvitz-Lennon M, Post EP et al. Oral health in Veterans Affairs patients diagnosed with serious mental illness. *J Public Health Dent* 2007;67:42-8.
573. Hede B. Dental health behavior and self-reported dental health problems among hospitalized psychiatric patients in Denmark. *Acta Odontol Scand* 1995;53:35-40.
574. British Society for Disability and Oral Health. Oral health care for people with mental health problems — guidelines and recommendations. www.bsdo.org.uk.
575. Friedlander AH, Friedlander IK, Marder SR. Bipolar I disorder: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc* 2002;133:1209-17.
576. Friedlander AH, Marder SR. The psychopathology, medical management and dental implications of schizophrenia. *J Am Dent Assoc* 2002;133:603-10.
577. Nielsen J, Munk-Jorgensen P, Skadhede S et al. Determinants of poor dental care in patients with schizophrenia: a historical, prospective database study. *J Clin Psychiatry* (in press).
578. Mackell JA, Harrison DJ, McDonnell DD. Relationship between preventative physical health care and mental health in individuals with schizophrenia: a survey of caregivers. *Ment Health Serv Res* 2005;7:225-8.
579. Persson K, Axtelius B, Soderfeldt B et al. Monitoring oral health and dental attendance in an outpatient psychiatric population. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2009;16:263-71.
580. Kwan S, Petersen PE. Oral health: equity and social determinants. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). *Equity, social determinants and public health programmes*. Geneva: World Health Organization, 2010:159-76.
581. Adamis D, Ball C. Physical morbidity in elderly psychiatric inpatients: prevalence and possible relations between the major mental disorders and physical illness. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:248-53.
582. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:27-41.
583. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:141-6.
584. De Hert M, Hudyana H, Dockx L et al. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry* (in press).
585. Buscema CA, Abbasi QA, Barry DJ et al. An algorithm for the treatment of schizophrenia in the correctional setting: the Forensic Algorithm Project. *J Clin Psychiatry* 2000;61:767-83.
586. Dennison C, Prasad M, Lloyd A et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics* 2005;23:461-76.
587. Hayes G, Gibler B. Clozapine-induced constipation. *Am J Psychiatry* 1995;152:298.
588. Palmer SE, McLean RM, Ellis PM et al. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008;69:759-68.

Выгорание у психиатров, врачей общей практики и хирургов

Выгорание является серьезным последствием хронического воздействия стресса, связанного с работой. Тремя ключевыми аспектами этой реакции являются эмоциональное истощение, чувство цинизма и безразличия, а также ощущение отсутствия личного удовлетворения и неэффективности. По данным отчета об исследовании, 40-60% врачей общей практики (1) и 46-93% реаниматологов страдают от выгорания (2). Было высказано предположение, что некоторые работники здравоохранения более склонны к выгоранию, чем другие. В частности, сообщалось, что психиатры могут быть более уязвимы к выгоранию, чем другие врачи и хирурги (3).

Мы сравнили уровень выгорания у 160 врачей (70 врачей общей практики из государственных медицинских центров и 50 психиатров и 40 хирургов, работающих в университетских клиниках). Оценка была проведена по Опроснику психического выгорания Маслак.

Общий показатель выгорания был умеренным во всех трех обследованных группах. Однако между группами замечены значительные различия в размерах выгорания. У врачей общей практики оценка эмоционального истощения была выше, чем в двух других группах ($F=5.546$, $df=156$, $p<0.01$). У хирургов была самая большая деперсонализация ($F=15.314$, $df=156$, $p<0.01$) и низкое личное удовлетворение ($F=16.079$, $df=156$, $p<0.01$). У психиатров был самый низкий, а у хирургов — самый высокий общий показатель выгорания.

Врачи с большим ежедневным количеством пациентов были более склонны к эмоциональному истощению, но у них было выше чувство личного удовлетворения. Старшие врачи с большим числом лет практики и большим ежедневным числом пациентов были менее склонны к деперсонализации. Не было статистически значимых гендерных различий в общем показателе выгорания, но эмоциональное истощение было выше у женщин ($t=-3.460$, $p<0.01$), а отсутствие личного удовлетворения — у мужчин ($t=-2.132$, $p<0.05$).

Эти выводы, которые в целом соответствуют предыду-

щим отчетам, касающимся корреляции выгорания в медицинской профессии, не подтверждают мнение, что психиатры имеют более высокий риск выгорания, чем другие врачи. Хотя выборка была небольшой, а схема исследования — кросссекционной, это исследование может представлять интерес, потому что представление о том, что психиатрия — это особенно истощающая медицинская специальность может способствовать нынешнему спаду в вербовке молодых врачей в профессию (4-7).

*Институт психического здоровья, Белград, Сербия
Медицинский факультет Белградского университета,
Белград, Сербия
Группа социальной и коммунальной психиатрии, Бартс,
и Факультет медицины и стоматологии,
Лондонского университета Королевы Марии,
Великобритания*

Список литературы

1. Shanafelt TD, Bradley KA, Wipj JE et al. Burnout and self-reported patient care in an internal medicine residency program. *Ann Intern Med* 2002;136:358-67.
2. Le Blanc C, Heyworth J. Emergency physicians: "burned out" or "fired up"? *Can J Emerg Med* 2007;2:121-3.
3. Kumar S. Burnout in psychiatrists. *World Psychiatry* 2007;6:186-9.
4. Maj M. Are psychiatrists an endangered species? *World Psychiatry* 2010;9:1-2.
5. Katschnig H. Are psychiatrists an endangered species? Observations on internal and external challenges to the profession. *World Psychiatry* 2010;9:21-8.
6. Sartorius N, Gaebel W, Cleveland H-R et al. WPA guidance on how to combat stigmatization of psychiatry and psychiatrists. *World Psychiatry* 2010;9:131-44.
7. Maj M. The WPA Action Plan is in progress. *World Psychiatry* 2009; 8:65-6.

15-й Всемирный конгресс по психиатрии (Буэнос-Айрес, сентябрь 18-22, 2011)

Процесс организации Всемирного конгресса по психиатрии протекает активно. Организаторы составили выдающуюся научную программу. 24 ве-

Табл. 1 15-й Всемирный конгресс по психиатрии - ведущие лекции

- Системы диагностики и классификации в психиатрии: наше наследие и наше будущее (Н.Сарториус)
- Прошлое, настоящее и будущее генетики психических расстройств (П.Макгаффин)
- Общество и забота о психическом здоровье: последние достижения и новые тенденции (Дж.Торникрофт)
- Поддержка занятости людей с серьезными психическими расстройствами (Р.Э. Дрейк)
- Доказательная основа для психодинамической терапии (П.Фонаги)
- Когнитивно-поведенческие психотерапии: их наследие и будущее (.Шир)
- Промежуточные фенотипы генетики шизофрении (Д. Р. Вайнбергер)
- Сканирование мозга при психозе: наше наследие и наше будущее (П.Макгуайр)
- Эпидемиология психических расстройств: наследие и будущее (Р.К. Кесслер)
- Суицид в меняющемся мире (М.Филлипс)
- Расстройства личности: интегративный подход (Д.Дж.Стайн)
- Выявление основ расстройств пищевого поведения (Дж.Трежр)
- Шизофрения: начало, изменение, будущее (У.Т. Карпентер мл.)
- Клинический подход к биполярному расстройству (И. Виета)
- Клинический подход к депрессии (М.И.Тейз)
- Тревожные расстройства: интегративный подход (Д.Дж.Стайн)
- Продвижение в понимании и лечении зависимости от психоактивных веществ (К.П. О'Брайен)
- Неизгладимые последствия травмы: способность помнить и забывать (А.К. Макфарлейн)
- Гибкость ума у здоровых, гиперактивных и психотичных детей (Дж. Рапопорт)
- Наследие и будущее психического здоровья женщин (Д. Стюарт)
- Психиатрия и общая медицина: от теории к практике (Т.Н. Уайз)
- Успешное познавательное и эмоциональное созревание (Д. Йесте)
- Культура и психическое здоровье: реальность и обещания (Р.Д. Аларкон)
- Этика и права человека в психиатрии: аксиографическая структура (Ф. Лолас)

дущие лекции и 18 основных симпозиумов завершены. Лекции представлены в табл. 1. Продолжается отбор к обычным симпозиумам, семинарам, секционным и зональным симпозиумам, устным сообщениям и постерам из нескольких тысяч полученных заявок. Развитие научной программы можно проследить на сайте wpa-argentina2011.com.ar. Официальным языком конгресса будет английский. На ведущих лекциях, основных симпозиумах и избранных обычных симпозиумах будет осуществляться синхронный перевод на испанский и португальский. Также в научной программе будет специальная фонограмма с текстами симпозиумов и устных сообщений на испанском или португальском. Организована чрезвычайно интересная туристическая программа для участников конгресса и их сопровождающих. Подробности на сайте конгресса. Это будет запоминающееся событие, на которое мы рады пригласить психиатров из всех стран.

Документы ВПА 2009-2010

В 2009-2010гг. в рамках реализации Плана действий, одобренного Генеральной ассамблеей, ВПА было создано несколько документов (1-3).

Международными целевыми группами предложены 4 руководства. Три из них уже появились на страницах «Всемирная психиатрия», четвертое готовится к публикации. Они касаются шагов, препятствий и ошибок, которых нужно избежать при осуществлении заботы о психическом здоровье общества (4), способов борьбы со стигматизацией психиатров и психиатрии (5), психического здоровья и здравоохранения среди эмигрантов (6) и защиты и поддерж-

ки психического здоровья детей лиц с серьезными психическими нарушениями. Эти руководства переведены на несколько языков и уже доступны на сайте ВПА (www.wpanet.org). Ожидаются также и дальнейшие переводы.

В рамках программы, касающейся депрессий у людей с соматическими заболеваниями, были изданы три книги. Они освещают такие темы, как депрессия и диабет (7), депрессия и болезнь сердца (8) и депрессия и рак (9). На сайте ВПА представлены 3 подборки слайдов на нескольких языках (15-и в случае подборки касающейся депрессии и диабета).

Обществами-членами ВПА были проведены два исследования. Уже опубликованы результаты работы об улучшении ухода за психическими больными (10). Результаты опроса, касающегося взглядов и мнений психиатров в разных странах мира в отношении диагностики и классификации психических нарушений, появятся в ближайшем номере «Всемирная психиатрия». Это исследование было осуществлено в сотрудничестве с ВОЗ как часть процесса разработки МКБ-11.

Постоянной комиссией по этике ВПА был подготовлен набор рекомендаций о взаимоотношениях пси-

хиатров и психиатрических ассоциаций с фармацевтической индустрией. Он также доступен на сайте ВПА. Международная целевая группа разработала образовательный модуль о соматических заболеваниях у людей с серьезными психическими нарушениями (11). Первая часть модуля появилась в этом номере «Всемирной Психиатрии» (12). Вторая часть будет опубликована в следующем номере. На сайте ВПА можно найти два набора слайдов, касающихся этих документов.

Ряд рекомендаций по наилучшей практике в работе с пользователями службы и опекунами был подготовлен международной целевой группой (13). Итоговые тексты можно найти на сайте ВПА. Документ с комментариями к этим рекомендациям будет размещен в следующем выпуске «Всемирной психиатрии»

Международной рабочей группой подготовлен шаблон для студенческого и послевузовского образования в области психиатрии и психическо-

го здоровья (14). Текст доступен на сайте ВПА.

Мы предлагаем все упомянутые материалы для применения всем организациям-членам ВПА и психиатрам всех стран мира в клинической и исследовательской работе, и просим способствовать их распространению и переводу на другие языки.

Список литературы

1. Maj M. The WPA Action Plan 2008-2011. *World Psychiatry* 2008;7:129-30.
2. Maj M. The WPA Action Plan is in progress. *World Psychiatry* 2009;8:65-6.
3. Maj M. WPA-WHO collaborative activities 2009-2011. *World Psychiatry* 2009;8:129-30.
4. Thornicroft G, Alem A, Dos Santos RA et al. WPA guidance on steps, obstacles and mistakes to avoid in the implementation of community mental health care. *World Psychiatry* 2010;9:67-77.
5. Sartorius N, Gaebel W, Cleveland HR et al. WPA guidance on how to combat stigmatization of psychiatry and psychiatrists. *World Psychiatry* 2010;9:131-44.
6. Bhugra D, Gupta S, Bhui K et al. WPA

guidance on mental health and mental health care in migrants. *World Psychiatry* 2011;10:2-10.

7. Katon W, Maj M, Sartorius N (eds). *Depression and diabetes*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010.
8. Glassman A, Maj M, Sartorius N (eds). *Depression and heart disease*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
9. Kissane D, Maj M, Sartorius N (eds). *Depression and cancer*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
10. Patel V, Maj M, Flisher AJ et al. Reducing the treatment gap for mental disorders: a WPA survey. *World Psychiatry* 2010;9:169-76.
11. Maj M. Physical health in persons with severe mental illness: a public health and ethical priority. *World Psychiatry* 2009;8:1-2.
12. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
13. Herrman H. WPA Project on Partnerships for Best Practices in Working with Service Users and Carers. *World Psychiatry* 2010;9: 127-8.
14. Tasman A. Update on WPA Education Programs, 2009. *World Psychiatry* 2009;8:190-1.

Feci, quod potui, faciant meliora potentes!

Уважаемые коллеги,

Рад представить Вам первый номер русского перевода журнала “Всемирная Психиатрия”. Перевод материалов журнала был обеспечен при финансовой поддержке ВПА, а нами было осуществлено издание.

Это очередной важный шаг, направленный на:

- Преодоление языкового барьера;
- Обеспечение доступности всемирного психиатрического знания для наших русскоязычных коллег, не владеющих английским языком;
- Полноценную интеграцию нашей зоны в ВПА.

Хочу еще раз поблагодарить Президента ВПА профессора Марио Мэя за поддержку идеи создания русского перевода и Исполнительный Комитет ВПА за со-финансирование создания электронной версии “Всемирной психиатрии”, что и обеспечило возможность дальнейшего издания.

Как в любой инициативе, необходимы совместные усилия команды единомышленников, готовые вкладывать свою энергию для претворения новых идей в реальность. Вот и в нашем случае без этой команды энтузиастов практически невозможно было бы создание русской версии “ВП”:

Хачатур Гаспарян, Армянская Психиатрическая Ассоциация

Саяя Нурмагамбетова, Казахская Ассоциация Психиатров и Наркологов

Наталья О. Марута, Научное Общество Неврологов, Психиатров и Наркологов Украины

Михаил Хотинеану, Лига Психического Здоровья Республики Молдова

Анна Галстян, Ассоциация Детских Психиатров и Психологов Армении.

Теперь в редакционный совет включены и наши коллеги из российских профессиональных психиатрических организаций, а в ближайшем будущем к ним присоединятся коллеги из других стран нашей зоны, что обеспечит вовлеченность всех профессиональных организаций Восточной Европы и будет способствовать устойчивому развитию общего дела.

Будучи Зональным представителем ВПА, за первое трехлетие мы создали русскую электронную версию “ВП”, а в конце второго трехлетия стало реальностью русское издание журнала. И это лучший подарок для нашей зоны.

Армен Согоян
Зональный представитель ВПА
в Восточной Европе (Зона 10)

Dear colleagues,

I am happy to present to your attention the first Russian edition of the "World Psychiatry" Journal. The translation was done with co-financing from the WPA, with publishing expenses covered by our organization.

This is another big step which will allow us to:

- Overcome language barriers;
- Ensure the availability of the world's psychiatric knowledge for our Russian-speaking colleagues;
- And to realize the full integration of our Zone into the WPA

Once more, we would like to express our gratitude to the President of the WPA, Professor Mario Maj. His assistance, as well as that of the Executive Committee of the WPA, has played an integral role in the Russian translation of the electronic version of "World Psychiatry" from the very beginning.

As in any initiative, a team of enthusiastic, like-minded individuals invested time and energy to achieve our goals. The creation of the Russian translation of "World Psychiatry" would not have been possible without the contributions from the following people:

Khachatur Gasparyan, Armenian Psychiatric Association

Saya Nurmagambetova, Kazakh Association of Psychiatrists and Narcologists

Natalia O. Maruta, Scientific Society of Neurologists, Psychiatrist, and Narcologists of Ukraine

Mahai Hotineanu, League of Mental Health from the Republic of Moldova

Anna Galstyan, Armenian Association of Child Psychiatrists and Psychologists

Our colleagues from the Russian professional organizations are already involved in the Editorial Board, and colleagues from other organizations of our Zone will join us in the near future. This will allow the inclusion of all of the Eastern European organizations, and will promote sustainable development of our activity.

As a WPA Zonal Representative in Eastern Europe at the end of the first triennial (2008), I initiated and realized the electronic version of "World Psychiatry". Now at the end of the second and last triennial, we have a paper version of "World Psychiatry" in Russian. This is the best gift for the Psychiatrists of our Zone.

Armen Soghoian
WPA Zone Representative
Zone 10 (Eastern Europe)